

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-179407

(43)Date of publication of application : 18.07.1995

(51)Int.Cl.

C07C229/42
 A61K 31/135
 A61K 31/155
 A61K 31/165
 A61K 31/215
 A61K 31/445
 A61K 31/47
 A61K 31/495
 C07C229/34
 C07C237/06
 C07C257/18
 C07C279/18
 C07D211/34
 C07D211/44
 C07D215/48
 C07D241/04
 // C07C217/84

(21)Application number : 06-278180

(22)Date of filing : 11.11.1994

(71)Applicant : GREEN CROSS CORP:THE

(72)Inventor : ASHIMORI ATSUYUKI
 YOSHIDA TOMOHIRO
 ONO SHINICHIROU
 EDA MASAHIRO
 KOSAKA KEIGO
 MORI FUMIO
 INOUE YOSHIHISA
 IMADA MITSUAKI
 IKEGAWA RURIKO
 OU HOU
 NAKAMURA NORIFUMI

(30)Priority

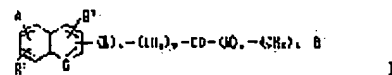
Priority number : 05282938 Priority date : 12.11.1993 Priority country : JP

(54) NEW CONDENSED CYCLIC COMPOUND OR ITS SALT AND ITS MEDICINAL USE

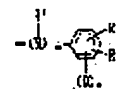
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a low toxic new condensed cyclic compound having excellent glycoprotein GPIIb/III antagonistic activity, capable of oral administration, long in blood life, having low side effects, thus useful for preventing and treating thrombosis etc.

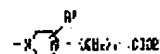
CONSTITUTION: This condensed cyclic compound (or a pharmacologically permissible salt thereof) is represented by formula I {A is of formula II, III or IV (E is H, amidino, guanidino or an amino protecting group; (e) is 0-3); B is of



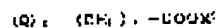
formula V, VI, VII or VIII [D is of formula IX (Q is 0 or NR6; (g) is O or 1; (h) is 0-3; (m) is 0 or 1; (n) is 1 or 2; (f) is 1-3]; R1 to R4 are each H, a lower alkyl, a halogen, an acyl or an alkoxyl; R5 is H, a lower alkyl, a cycloalkyl or an aralkyl; R6 is H, a lower alkyl or an aralkyl; G is CH or N; L and M are each O or NR6; (a) and (c) are each 0 or 1; (b) and (d) are each 0-3}, e.g. 2-amidino-6-[[4-methoxycarbonylcyclohexyl) aminocarbonyl]methoxy} naphthalene.



VII



VIII



IX

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 【発行国】 日本国特許庁 (J P)

(19) [Publication Office] Japanese Patent Office (JP)

(12) 【公報種別】 公開特許公報 (A)

(12) [Kind of Document] Japan Unexamined Patent Publication (A)

(11) 【公開番号】 特開平 7 - 1 7 9 4 0 7

(11) [Publication Number of Unexamined Application] Japan Unexamined Patent Publication Hei 7 - 179407

(43) 【公開日】 平成 7 年 (1 9 9 5) 7 月 1 8 日

(43) [Publication Date of Unexamined Application] 1995 (1995) July 18 day

(54) 【発明の名称】 新規縮合環系化合物またはその塩、およびその医薬用途

(54) [Title of Invention] NOVEL FUSED RING SYSTEM COMPOUND OR ITS SALT, AND ITS PHARMACEUTICAL APPLICATION

(51) 【国際特許分類第 6 版】

(51) [International Patent Classification 6th Edition]

C07C229/42 7537-4H

C07C229/42 7537-4H

A61K 31/135 ACB 9454-4C

A61K 31 /135 ACB 945 4- 4C

31/155 9454-4C

31 /155 945 4- 4C

31/165 9454-4C

31 /165 945 4- 4C

31/215 9454-4C

31 /215 945 4- 4C

31/445

31 /445

31/47

31 /47

31/495

31 /495

C07C229/34

C07C229/34

237/06 7106-4H

237/06 7106-4H

257/18 8318-4H

257/18 8 31 8-4H

279/18 9451-4H

279/18 945 1- 4H

C07D211/34

C07D211/34

211/44

21 1/4 4

215/48

215/48

241/04

241/04

// C07C217/84

// C07C217/84

【審査請求】 未請求

[Request for Examination] Examination not requested

【請求項の数】 5

[Number of Claims] 5

【出願形態】〇 L

【全頁数】 38

(21) 【出願番号】特願平 6 - 2 7 8 1 8 0

(22) 【出願日】平成 6 年 (1 9 9 4) 1 1 月 1 1 日

(31) 【優先権主張番号】特願平 5 - 2 8 2 9 3 8

(32) 【優先日】平 5 (1 9 9 3) 1 1 月 1 2 日

(33) 【優先権主張国】日本 (J P)

(71) 【出願人】

【識別番号】 0 0 0 1 3 7 7 6 4

【氏名又は名称】株式会社ミドリ十字

【住所又は居所】大阪府大阪市中央区今橋 1 丁目 3 番 3 号

(72) 【発明者】

【氏名】足森 厚之

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1 号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】吉田 知弘

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1 号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】小野 晋市郎

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1 号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】江田 昌弘

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1 号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

[Form of Application] L

[Number of Pages in Document] 38

(21) [Application Number] Japan Patent Application Hei 6 - 27 8180

(22) [Application Date] 1994 (1994) November 11 day

(31) [Priority Application Number] Japan Patent Application Hei 5 - 282938

(32) [Priority Date] 1993 (1993) November 12 day

(33) [Priority Country] Japan (JP)

(71) [Applicant]

[Applicant Code] 000137764

[Name] THE GREEN CROSS CORPORATION

[Address] Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Imabashi 1-3-3

(72) [Inventor]

[Name] Foot forest thick Itaru

[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan 2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name] Yoshida Tomohiro

[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan 2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name] Ono Shin Ichirou

[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan 2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name] Koda Masahiro

[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan 2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central

Research Laborato

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】小阪 圭吾

[Name] Kosaka Keigo

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1
号 株式会社ミドリ十字中央研究所内[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】森 文男

[Name] Forest Fumio

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1
号 株式会社ミドリ十字中央研究所内[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】井上 佳久

[Name] Inoue Yoshihisa

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1
号 株式会社ミドリ十字中央研究所内[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】今田 光昭

[Name] Imada Mitsuaki

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1
号 株式会社ミドリ十字中央研究所内[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】池川 るり子

[Name] Ikegawa るり child

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1
号 株式会社ミドリ十字中央研究所内[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】王 鋒

[Name] Wang 鋒

【住所又は居所】大阪府枚方市招提大谷 2 丁目 2 5 番 1
号 株式会社ミドリ十字中央研究所内[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan
2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central
Research Laboratory

(72) 【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】中村 憲史

[Name] Nakamura Norifumi

【住所又は居所】大阪府枚方市招き2丁目2番1号 株式会社ミドリ十字中央研究所内

[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otan 2-Chome 2 5-1 The Green Cross Corporation Central Research Laboratory

(74) 【代理人】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【弁理士】

[Patent Attorney]

(57) 【要約】

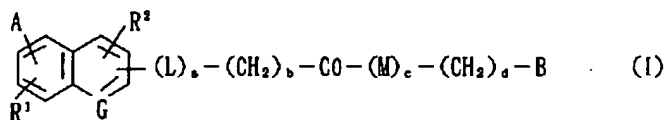
(57) [Abstract]

【構成】 一般式 (I) :

[Constitution] General Formula (I):

【化1】

[Chemical Formula 1]



(式中、各記号は明細書中に記載のとおりである)で表される新規縮合環系化合物またはその薬理学的に許容される塩、その医薬組成物、およびその医薬用途。

Novel fused ring system compound which is displayed with (In Formula, each symbol is as stated in specification.) or salt , pharmaceutical composition , and its pharmaceutical application which can be allowed in pharmacological.

【効果】 本発明の化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し優れた GPIIb/IIIa 拮抗作用を有し、経口投与が可能で、血中寿命が長く、かつ毒性が低く、副作用も少ない。したがって、血栓性疾患等の予防・治療に非常に有用である。

[Effect(s)] Compound (I) of this invention and salt which can be allowed in its pharmacological have GPIIb/IIIa antagonist action which is superior vis-a-vis mammal which includes the human, oral dosage is possible, blood lifetime is long, at same time the toxicity is low, also side effect is little. Therefore, it is very useful in thrombotic disease or other prevention and treatment.

【特許請求の範囲】

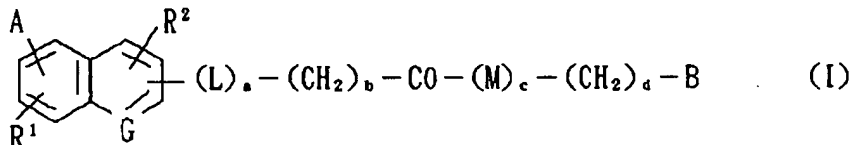
[Claim(s)]

【請求項1】 一般式 (I) :

[Claim 1] General Formula (I):

【化1】

[Chemical Formula 1]



【式中、Aは式 (1) :

(In Formula, as for A Formula (1) :

【化2】

[Chemical Formula 2]



(式中、Eは水素、またはアミジノ、グアニジノあるいはアミノに対する保護基を示す)で表される基、式 (2)

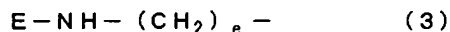
Are displayed with (In Formula, E shows protecting group for hydrogen or amidino, the guanidino or amino.) group and

):

【化3】

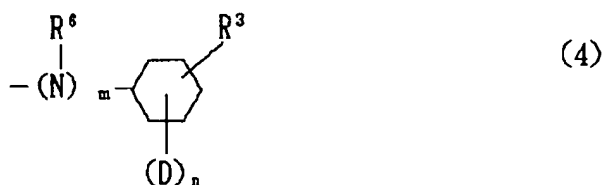


(式中、Eは前記と同義)で表される基、または式(3):

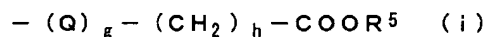


(式中、Eは前記と同義、eは0、1、2または3を示す)で表される基を示し、Bは式(4):

【化4】



(式中、Dは式(i):



(式中、Qは-O-または-NR⁶- (式中、R⁶は水素、低級アルキルまたはアルキルを示す)を、R⁵は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはアルキルを示す、gは0または1を、hは0、1、2または3を示す)で表される基を、R³は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを、mは0または1を、nは1または2を示し、R⁶は前記と同義)で表される基、式(5):

【化5】

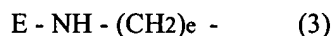


(式中、D、R³およびnは前記と同義)で表される基、式(6):

Formula (2): which

[Chemical Formula 3]

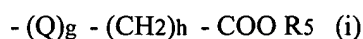
Is displayed with (In Formula, as for E description above synonymous) group or Formula (3): which



To show group which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy, as for the e 0, 1 and 2 or 3 are shown.), as for B the Formula (4):

[Chemical Formula 4]

(In Formula, as for D formula (i):

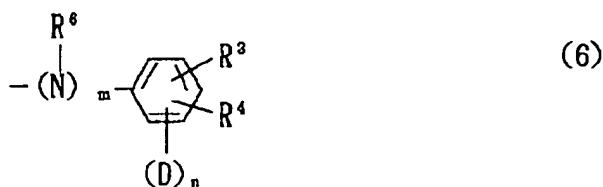


Group which is displayed with (In Formula, as for Q - O - or - NR⁶ - (In Formula, R⁶ shows hydrogen, lower alkyl or aralkyl.), as for R⁵ the hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aralkyl, as for g the 0 or 1, as for h 0, 1 and 2 or 3 are shown.), as for R³ hydrogen, the lower alkyl, halogen, acyl or alkoxy as for m the 0 or 1, as for n show 1 or 2, as for R⁶ description above and synonymy) with are displayed group and Formula (5): which

[Chemical Formula 5]

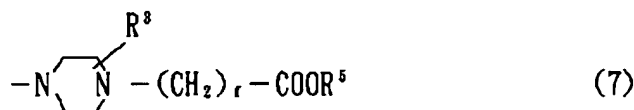
Are displayed with (In Formula, as for D, R³ and n description above synonymous) group and Formula (6): which

【化6】



(式中、R⁴は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、D、R³、R⁶、m、nは前記と同義)で表される基、または式(7)：

【化7】



(式中、fは1、2または3を示し、R³およびR⁵は前記と同義)で表される基を示し、Gは炭素(=CH-)または窒素(=N-)を示し、LおよびMは同一または異なってもよく、それぞれ-O-または-NR⁶- (式中、R⁶は前記と同義)を示し、R¹およびR²は同一または異なってもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、aおよびcは同一または異なってもよく、それぞれ0または1を示し、bおよびdは同一または異なってもよく、それぞれ0、1、2または3を示す)で表される縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式(1)において、少なくともAおよびBのいずれか一方が下記の条件を満足する請求項1記載の縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

Aが式(1)または式(2)である。

Bが式(4)または式(6)である。

【請求項3】 一般式(1)において、aが1でかつb、cおよびdが0、またはcが1でかつa、bおよびdが0であり、Aが式(1)であり、Bが式(4)または式(6)であり、式(4)および式(6)におけるDに関してg+h=2でありかつmが0である請求項2記載の縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 請求項1、2または3記載の縮合環系化合物またはその薬理学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[Chemical Formula

Is displayed with (In Formula, R⁴ to show hydrogen, lower alkyl, halogen, the acyl or alkoxy, as for D, R³, R⁶, m and n description above synonymous) group or Formula (7) : which

[Chemical Formula 7]

Group which is displayed with (In Formula, f to show 1, 2 or 3 as for the R³ and R⁵ description above synonymous) to show, G to show carbon (=CH-) or nitrogen (=N-), As for L and M identical or different being, good, Respectively - O - or N R⁶ - (In Formula, as for R⁶ description above synonymous) to show, R¹ and R² may be identical or different, respective hydrogen, lower alkyl, the halogen, acyl or alkoxy are shown a and c maybe identical or different, 0 or 1 is shown respectively, b and d may be identical or different, respective 0, 1, 2 or 3 show) with salt which can be allowed in fused ring system compound or pharmacological which is displayed.

[Claim 2] In General Formula (I), salt which can be allowed in fused ring system compound or pharmacological which is stated in Claim 1 to which at least any one of A and B satisfies below-mentioned condition.

A is Formula (1) or Formula (2).

B is Formula (4) or Formula (6).

[Claim 3] In General Formula (I) putting, a being 1 and b, c and d 0 or c being 1, and a, b and the d are 0, A is Formula (1), B is the Formula (4) or Formula (6), is g + h = 2 in regard to D in Formula (4) and Formula (6), salt which can be allowed in fused ring system compound or the pharmacological which is stated in Claim 2 where at same time m is the 0.

[Claim 4] Fused ring system compound which is stated in Claim 1, 2 or 3 or pharmaceutical composition which includes the salt which can be allowed in pharmacological.

【請求項5】 糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剤である請求項4記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な縮合環系化合物またはその薬理的に許容される塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関するものである。より詳しくは、血栓性疾患の予防・治療等、手術時や体外循環時等における血栓形成の予防・治療等に有用である新規な縮合環系化合物またはその薬理的に許容される塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】血小板膜糖蛋白GPIIb/IIIaは、細胞間および細胞基質間の接着に関与するレセプター群の一種であるインテグリンファミリーに属し、血小板表面においてCa⁺⁺存在下にヘテロダイマーを形成しており、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ とも呼ばれる。血小板が血管損傷部位に粘着することによって、さらにはアデノシン5'-ニリン酸(ADP)やトロンビン等によって刺激を受けたとき、このGPIIb/IIIaは立体構造上変化をきたし、フィブリノーゲンやフォンビルブランド因子等のRGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)配列を含むリガンドと結合するようになり(非刺激状態ではGPIIb/IIIaはこれらリガンドとは結合しない)、これらを介して刺激伝達の最終段階である血小板凝集が惹起される。それゆえ、このGPIIb/IIIaへのこれらリガンドの結合を抑制する薬剤(GPIIb/IIIa拮抗剤)は優れた抗血小板剤になりうる。

【0003】この観点からすでに、〔〔4-((p-アミジノ-N-メチルベンザミド)アセチル)-o-フェニレン〕ジオキシ〕二酢酸(Ro43-8857)(Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35(No. 23), 4393~4407を参照)、2-(6-アミジノ-2-ナフチルオキシ)アセチル-Gly-Asp-NH₂塩酸塩、2-[6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-2-ナフチルオキシ]アセチル-Gly-Asp(Bzy)-NH₂(特開平4-305559を参照)、4-アミジノ-4'-[(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]ビフェニル塩酸塩(特開平4-334351を参照)等が知られ

[Claim 5] Pharmaceutical composition which is stated in Claim 4 which is a sugar protein GPIIb/IIIa antagonist.

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application] This invention, novel fused ring system compound or is salt, pharmaceutical composition, and regarding its pharmaceutical application something which can be allowed in pharmacological. furthermore as for details, such as prevention and treatment of thrombic disease can be allowed in pharmacological, novel fused ring system compound which is useful in prevention and treatment etc of the thrombogenesis at time of surgery and time etc of perfusion or it is a salt, pharmaceutical composition, and regarding its pharmaceutical application something which.

[0002]

< Prior Art * Problems That Invention Seeks to Solve >The blood platelet film sugar protein GPIIb/IIIa belongs to integrin family which is a one kind of receptor group which participates in glueing between cell and between cell substrate, under Ca⁺⁺ existing we form hetero dimer in blood platelet surface, also $\alpha_{IIb}\beta_3$ is called. Furthermore when receiving stimulus with adenosine 5' - diphosphate (ADP) and thrombin etc, this GPIIb/IIIa causes change on three-dimensional structure blood platelet by sticking doing in blood vessel injured site, reaches point where it connects with ligand which includes fibrinogen and phone building brand factor or other RGD(arginine - glycine - aspartic acid) arrangement and (With nonstimulus state it does not connect GPIIb/IIIa with these ligand.), through these, platelet aggregation which is a final step of stimulus transmission is caused. Consequently, remains to this GPIIb/IIIa and others drug (GPIIb/IIIa antagonist) which controls connection of ligand can become anti- blood platelet agent which is superior.

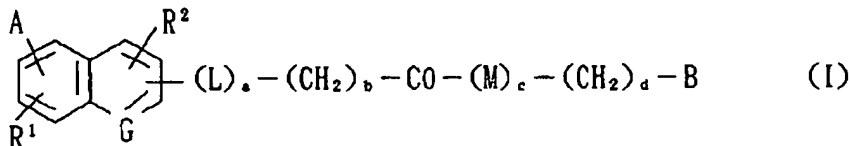
[0003] Already, ((the 4 - ((p - amidino - N - methyl benzamide) acetyl) - o - phenylene) dioxy) diacetic acid (Ro43 - 8857) (Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry (0022 2623, JMCMAR), 1992, Vol. 35(No. 23), 4393 to 4407 reference), 2 - (6 - amidino - 2 - naphthyloxy) acetyl - Gly - Asp - NH₂ hydrochloride, 2 - (6 - (N - benzyloxycarbonyl amidino) - 2 - naphthyloxy) acetyl - Gly - Asp (Bzy) - NH₂ (Japan Unexamined Patent Publication Hei 4 - 305559 reference), 4 - amidino - 4' - ((4 - carboxy cyclohexyl) amino carbonyl) biphenyl hydrochloride (Japan Unexamined Patent Publication Hei 4 - 334 351 reference) etc has been known from this viewpoint.

【0004】また、抗トロンピン剤である6-アミジノ-2-ナフチル-p-グアニジノベンゾエートジメタン
スルホネート（メシル酸ナファモスタット）は弱いながらもGPIIb/IIIa拮抗作用を示すことが知られ
ている〔程原佳子ら、血液と脈管、第20巻、第3号、
213～219（1989）を参照〕。

【0006】したがって、本発明の目的は、より優れたGPIIb／IIIa拮抗作用を有する新規な化合物、その医薬組成物、およびGPIIb／IIIa拮抗剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために種々研究を重ねてきたところ、特定の構造をもつ縮合環系化合物が優れたGPIIb/IIIa拮抗作用を有し、かつ毒性も低いことを見出して、本発明を完成するに至った。

【化8】



【化9】



[0004] In addition, as for 6 - amidino - 2 - naphthyl - p - gu
anidino benzoate di methane sulfonate (nafamostat mesilate)
which is an anti-thrombin agent it is weak, it is known that
GPIIb/IIIa antagonist action is shown, (the HodoharaKeiko and
others, blood and vein , Vol. 20 , No. 3 andthe 213 to
219(1989) reference).

[0005] But, as for these which from difficulty or other point of effectiveness, effectiveness retention, the side effect and oral dosage, those which always it is satisfied it is a status which cannot be said.

[0006] Therefore, objective of this invention, is novel compound, pharmaceutical composition, and offer the GPIIb/IIIa antagonist to possess GPIIb/IIIa antagonist action which is superior.

[0007]

[Means to Solve the Problems] These inventors when various research is repeated in order to achieve the above-mentioned object, had GPIIb/IIIa antagonist action where fused ring system compound which has the specific structure is superior, discovering fact that at the same time also toxicity is low, this invention reached to completion.

[0008] Namely, as for this invention, General Formula (I):

[0009]

[Chemical Formula 8]

[0010] (In Formula, as for A Formula (1):

[0011]

[Chemical Formula 9]

[0012] Are displayed with (In Formula, E shows protecting group for hydrogen or amidino, the guanidino or amino.) group and Formula (2): which

【0013】

[0013]

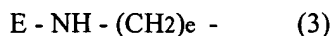
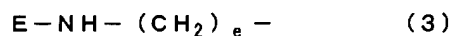
【化10】

[Chemical Formula 10]



【0014】(式中、Eは前記と同義)で表される基、または式(3)：

[0014] Is displayed with (In Formula, as for E description above synonymous) group or Formula (3) : which



(式中、Eは前記と同義、eは0、1、2または3を示す)で表される基を示し、Bは式(4)：

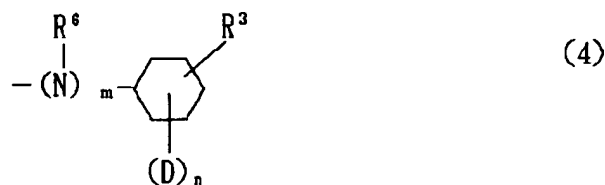
To show group which is displayed with (In Formula, as for E description above and synonymy, as for the e 0, 1 and 2 or 3 are shown.), as for B the Formula (4) :

【0015】

[0015]

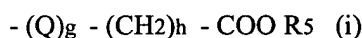
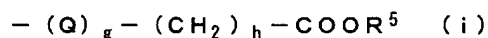
【化11】

[Chemical Formula 11]



【0016】(式中、Dは式(i)：

[0016] (In Formula, as for D formula (i) :



(式中、Qは-O-または-NR⁶- (式中、R⁶は水素、低級アルキルまたはアルキルを示す)を、R⁵は水素、低級アルキル、シクロアルキルまたはアルキルを、gは0または1を、hは0、1、2または3を示す)で表される基を、R³は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを、mは0または1を、nは1または2を示し、R⁶は前記と同義)で表される基、式(5)：

Group which is displayed with (In Formula, as for Q - O - or - N R⁶ - (In Formula, R⁶ shows hydrogen, lower alkyl or aralkyl.), as for R⁵ the hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or aralkyl, as for g the 0 or 1, as for h 0, 1 and 2 or 3 are shown.), as for R³ hydrogen, the lower alkyl, halogen, acyl or alkoxy as for m the 0 or 1, as for n show 1 or 2, as for R⁶ description above and synonymy) with are displayed group and Formula (5) : which

【0017】

[0017]

【化12】

[Chemical Formula 12]

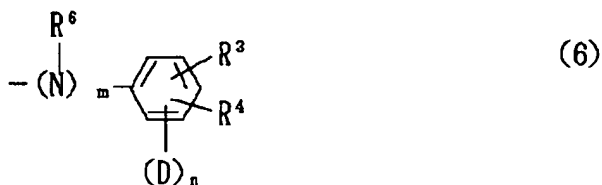


【0018】(式中、D、R³およびnは前記と同義)で表される基、式(6)：

[0018] Are displayed with (In Formula, as for D, R³ and n description above synonymous) group and Formula (6) : which

【0019】

【化13】



【0020】(式中、R⁴は水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、D、R³、R⁶、m、nは前記と同義)で表される基、または式(7)：

【0021】

【化14】



【0022】(式中、fは1、2または3を示し、R³およびR⁵は前記と同義)で表される基を示し、Gは炭素(=CH-)または窒素(=N-)を示し、LおよびMは同一または異なっているとしてもよく、それぞれ-O-または-NR⁶- (式中、R⁶は前記と同義)を示し、R¹およびR²は同一または異なっているとしてもよく、それぞれ水素、低級アルキル、ハロゲン、アシルまたはアルコキシを示し、aおよびcは同一または異なっているとしてもよく、それぞれ0または1を示し、bおよびdは同一または異なっているとしてもよく、それぞれ0、1、2または3を示す)で表される縮合環系化合物、またはその薬理学的に許容されうる塩に関する。また、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物[以下「化合物(1)」ともいう]またはその薬理学的に許容されうる塩を含む医薬組成物、およびその医薬用途、特に糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剤に関する。

【0023】本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。R¹～R⁶における低級アルキルとは、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルを意味する。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル等が挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピル

[0019]

[Chemical Formula 13]

[0020] Is displayed with (In Formula, R⁴ to show hydrogen, lower alkyl, halogen, the acyl or alkoxy, as for D, R³, R⁶, m and n description above synonymous) group or Formula (7) : which

[0021]

[Chemical Formula 14]

[0022] Group which is displayed with (In Formula, f to show 1, 2 or 3, as for the R³ and R⁵ description above synonymous) to show, G to show carbon (=CH-) or nitrogen (=N-), As for L and M identical or different being, good, Respectively - O - or - N R⁶ - (In Formula, as for R⁶ description above synonymous) to show, As for R¹ and R² identical or different being, good, Respectively, hydrogen, lower alkyl, halogen, acyl or alkoxy are shown, a and c may be identical or different, 0 or 1 is shown respectively, b and d may be identical or different, the respective 0, 1, 2 or 3 are shown) with salt which can be allowed in fused ring system compound or pharmacological which is displayed regard. In addition, compound which is displayed with above-mentioned General Formula (I) (below "compound (I)" with you call this invention) or pharmaceutical composition, and its pharmaceutical application which include salt which can be allowed in pharmacological, it regards especially sugar protein GPIIb/IIIa antagonist.

[0023] You explain below concerning symbol which is used in this specification. lower alkyl in R¹ to R⁶, alkyl of carbon number 1 to 6 straight chain or branched chain is meant. Concretely, you can list methyl, ethyl, propyl, isopropyl, the n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, n-hexyl, 2-methylpropyl, the 1,1-di methylpropyl and 1,2,2-trimethylpropyl etc. It is a preferably methyl, a ethyl, a propyl, a isopropyl and a n-butyl etc. halogen in R¹ to R⁴,

、イソプロピル、*n*-ブチル等であり、R¹～R⁴におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0024】R¹～R⁴におけるアシルとしては、炭素数1～6の低級アルカノイル、アル低級アルカノイル、芳香族アシル、複素環アシルが挙げられる。具体的には、低級アルカノイルとして、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル等が、アル低級アルカノイルとして、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル等が、芳香族アシルとして、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、サリチロイル、シナモイル、ナフトイル等が、複素環アシルとして、フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル等が挙げられる。好ましくはアセチル、プロピオニル、ブチリル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ベンゾイル、*p*-トルオイル等である。

【0025】R¹～R⁴におけるアルコキシとしては、炭素数1～6の低級アルコキシが挙げられる。直鎖状または分岐鎖状のいずれであってもよく、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチロキシ、ヘキシロキシ等が挙げられる。好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等である。

【0026】R⁵におけるシクロアルキルとしては、好ましくは炭素数3～8であり、具体的には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0027】R⁵、R⁶におけるアルアルキルとしては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル等が挙げられる。またこのアルアルキルは炭素数1～6のアルキル（前述と同様）、ハロゲン（前述と同様）、ニトロ、シアノ、アルコキシ（前述と同様）等で置換されていてもよい。

【0028】Eにおけるアミジノ、グアニジノ、アミノに対する保護基としては、置換基を有していてもよいアルアルキル（例えば、ベンジル、*p*-クロロベンジル、*p*-フルオロベンジル、*m*-トリフルオロメチルベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチル等）、アルカノイル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ピバロイル、オクタノイル等）、ハロアルカノイル（例えば、クロロアセチル、トリフルオロアセチル等）、アルケニルオキシカルボニル（例えば、アリルオキシカルボニル等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ヘキシロキシカルボニル等）、アシルオキシアルコキシカルボニル（例えば、アセトキシメチル

fluorine, chlorine, bromine and iodine are meant.

[0024] You can list carbon number 1 to 6 lower alkanoyl, ar-lower alkanoyl, aromatic acyl and heterocyclic acyl as the acyl in R¹ to R⁴. formyl, nicotinoyl, isonicotinoyl and thenoyl etc you can list the benzoyl, toluoyl, xylo-yl, salicyloyl, Chinese-yl and the naphthoyl etc, as heterocyclic acyl, concretely, as lower alkanoyl, formyl, the acetyl, propanoyl, butyryl, valeryl and hexanoyl etc, as the ar-lower alkanoyl, phenyl acetyl, phenyl propanoyl and phenyl butyryl etc, as aromatic acyl. It is a preferably acetyl, a propanoyl, a butyryl, a phenyl acetyl, a 3-phenyl propanoyl, a benzoyl and a *p*-toluoyl etc.

[0025] You can list carbon number 1 to 6 lower alkoxy as alkoxy in R¹ to R⁴. It is possible to be whichever of straight chain or branched chain, concretely, methoxy, the ethoxy, propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *t*-butoxy, the pentyloxy and hexyloxy etc can list. It is a preferably methoxy, a ethoxy, a propoxy and a isopropoxy etc.

[0026] It is a preferably carbon number 3 to 8 as cycloalkyl in R⁵, concretely, you can list the cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cyclooctyl etc.

[0027] You can list benzyl, phenethyl, 3-phenyl propyl, 4-phenyl butyl, benzhydryl and the trityl etc as aralkyl in R⁵ and R⁶. In addition as for this aralkyl carbon number 1 to 6 alkyl (Earlier description similar), halogen (Earlier description similar), optionally substitutable with such as nitro, cyano and alkoxy (Earlier description similar).

[0028] optionally substituted aralkyl (Such as for example benzyl, *p*-chloro benzyl, *p*-fluoro benzyl, *m*-trifluoromethyl benzyl, phenethyl, 1-phenylethyl, benzhydryl and trityl), alkanoyl (Such as for example formyl, acetyl, propanoyl, butyryl, valeryl, hexanoyl, pivaloyl and octadecanoyl), halo-alkanoyl (Such as for example chloroacetyl and trifluoroacetyl), alkenyl oxycarbonyl (Such as for example allyl oxycarbonyl), alkoxy carbonyl (Such as for example methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, *t*-butoxycarbonyl and hexyloxy carbonyl), the acyloxy alkoxy carbonyl (for example acetoxymethyl oxycarbonyl and (1-acetoxyethyl) oxycarbonyl, such as propionyloxy methyl oxycarbonyl, pivaloyl oxy methyl oxycarbonyl, butyryl oxy methyl oxycarbonyl and isobutyryl oxy methyl oxycarbonyl),

オキシカルボニル、(1-アセトキメチル)オキシカルボニル、プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル、ブチリルオキシメチルオキシカルボニル、イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル等)、ハロアルコキシカルボニル(例えば、クロロメトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル等)、置換基を有していてもよいアロイル(例えば、ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル等)、置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル(例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、3-(p-メトキシフェニル)プロピオニル、3-(p-クロロフェニル)プロピオニル等)、置換基を有していてもよいヘテロアリールカルボニル(例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、6-クロロニコチノイル、フロイル、テノイル等)、ヘテロアリールアルカノイル(例えば、チエニルアセチル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、トリアゾリルアセチル、チアジアゾリルプロピオニル等)、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等)、置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル(例えば、フェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等)、置換基を有していてもよいアリールグリオキシロイル(例えば、フェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等)、置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等)、アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル等)、置換基を有していてもよいアルアルキルスルホニル(例えば、ベンジルスルホニル、p-クロロベンジルスルホニル、フェネチルスルホニル、ベンズヒドリルスルホニル等)、置換基を有していてもよいアリールスルホニル(例えば、フェニルスルホニル、p-クロロフェニルスルホニル、トリルスルホニル、キシリルスルホニル、ナフチルスルホニル等)等を挙げることができる。

【0029】好ましくは、フェニルアルコキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アシルオキシアルコキシカルボニル、アルカノイル、フェニルアルカノイル、ハロアルカノイル、アルアルキル、アルキルスルホニル、アルアルキルスルホニル、アリールスルホニル等であり、さらに好ましくは、ベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル、n-バレリル、n-ヘキサノイル、3-フェニルプロピオニル、トリフルオロアセチル、ベンジル、フェネチル、トリチル、n-ブチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、ベンジルスルホニル、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニル等を挙げることができる。

haloalkoxy carbonyl such as for example chloromethoxycarbonyl and trichloroethoxy carbonyl), optionally substituted aroyl (Such as for example benzoyl, toluoyl, xylyl, naphthoyl and phthaloyl), optionally substituted phenylalkanoyl (Such as for example phenyl acetyl, 3-phenylpropanoyl, 3-(p-methoxyphenyl)propanoyl and 3-(p-chlorophenyl)propanoyl), optionally substituted heteroarylcarbonyl (Such as for example nicotinoyl, isonicotinoyl, 6-chloro nicotinoyl, furoyl and thenoyl), the heteroarylalkanoyl (Such as for example thienylacetyl, imidazolylacetyl, furylacetyl, triazolyl acetyl and thiadiazolylpropionyl), optionally substituted aryloxy carbonyl (Such as for example phenoxy carbonyl and naphthoxy carbonyl), optionally substituted phenoxy alkanoyl (Such as for example phenoxy acetyl and phenoxy propanoyl), optionally substituted arylglyoxyloyl (Such as for example phenyl glyoxyloyl and naphthyl glyoxyloyl), phenyl alkoxy carbonyl which is possible to possess substituent (Such as for example benzyloxycarbonyl, phenethyl oxycarbonyl, p-nitrobenzyl oxycarbonyl and p-methoxy benzyloxycarbonyl), alkyl sulfonyl (Such as for example methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl, butyl sulfonyl and pentyl sulfonyl), optionally substituted aralkyl sulfonyl (Such as for example benzyl sulfonyl, p-chloro benzyl sulfonyl, phenethyl sulfonyl and benzhydryl sulfonyl), the optionally substituted aryl sulfonyl (Such as for example phenyl sulfonyl, p-chloro phenyl sulfonyl, tolyl sulfonyl, xylyl sulfonyl and naphthyl sulfonyl) etc can be listed as protecting group for amidino, guanidino and amino in E.

[0029] It is preferably, a phenyl alkoxy carbonyl, a alkoxy carbonyl, a acyloxy alkoxy carbonyl, a alkanoyl, a phenyl alkanoyl, a halo- alkanoyl, a aralkyl, a alkyl sulfonyl, a aralkyl sulfonyl and a aryl sulfonyl etc, furthermore preferably the benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, acetoxymethyl oxycarbonyl, pivaloyl oxymethyl oxycarbonyl, n-valeryl, n-hexanoyl, the 3-phenyl propanoyl, trifluoroacetyl, benzyl, phenethyl, trityl, n-butyl sulfonyl, the n-hexyl sulfonyl, benzyl sulfonyl, phenyl sulfonyl and p-toluenesulfonyl group etc can be listed.

【0030】また、置換基を有して、もよいアルキル、アロイル、フェニルアルカノイル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、フェノキシアルカノイル、アリールグリオキシロイル、フェニルアルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニルにおける置換基としては、ニトロ、トリフルオロメチル、炭素数1～6のアルキル（前述と同様）、フェニル、アルコキシ（前述と同様）、ハロゲン（前述と同様）、炭素数1～6のアルカノイル（前述と同様）等が挙げられる。

【0031】化合物（1）の薬理的に許容されうる塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、リン酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、しゅう酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸等との塩）等が挙げられる。

【0032】また、化合物（1）が遊離カルボキシル基を有する場合の薬理的に許容されうる塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム等との塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩）、有機塩基との塩（例えば、メチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、ピコリン、エチレンジアミン等との塩）、アンモニウム塩等が挙げられる。

【0033】さらに、化合物（1）またはその塩にシス、トランス体が存在するとき、および不斉炭素に基づく光学異性体が存在するときは、これらも本発明の範囲内である。

【0034】本発明化合物のうち、一般式（1）において、Aが式（1）または式（2）で表され、Bが式（4）または式（6）で表される化合物が好ましい。さらに好ましい化合物としては、一般式（1）において、 $a = 1$ かつ $b = c = d = 0$ であるか、 $c = 1$ かつ $a = b = d = 0$ であり、Aが式（1）、Bが式（4）（このとき $m = 0$ ）または式（6）（このとき $m = 0$ ）で表され、かつ式（i）で表されるDにおいて $g + h = 2$ である化合物が挙げられる。

【0035】化合物（1）またはその塩は、種々の方法で合成することができる。例えば、以下の方法が挙げられる。

[0030] In addition, , trifluoromethyl and carbon number 1 to 6 alkyl (Earlier description similar), phenyl and the alkoxy (Earlier description similar), halogen (Earlier description similar), you can list carbon number 1 to 6 alkanoyl (Earlier description similar) etc as substituent in the optionally substituted aralkyl, aroyl, phenyl alkanoyl, heteroaryl carbonyl, aryloxy carbonyl, phenoxy alkanoyl, the aryl glyoxyloyl, phenyl alkoxy carbonyl, aralkyl sulfonyl and aryl sulfonyl.

[0031] inorganic acid addition salt (salt of for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, iodide hydrogen acid, sulfuric acid and phosphoric acid etc), salt of amino acid (salt of for example glutamic acid and aspartic acid etc), you can list organic acid addition salt (salt of for example methane sulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, oxalic acid, citric acid, malonic acid, fumaric acid, glutaric acid, adipic acid, maleic acid, tartaric acid, succinic acid, mandelic acid, malic acid, gluconic acid, glycolic acid and lactic acid etc) etc as salt which can be allowed in pharmacological of compound (I).

[0032] In addition, alkali metal salt (salt of for example sodium and potassium etc), alkaline earth metal salt (salt of for example calcium and magnesium etc), salt of organic base (salt of for example methylamine, trimethylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, dicyclohexylamine, pyridine, picoline and ethylenediamine etc), you can list ammonium salt etc as salt which can be allowed in the pharmacological when compound (I) has free carboxyl group.

[0033] Furthermore, when cis and trans isomer exist in compound (I) or its salt, and when the optical isomer which is based on asymmetric carbon exists, these it is inside range of this invention.

[0034] Among the compound of this invention, in General Formula (I), A is displayed with Formula (1) or Formula (2), compound where B is displayed with Formula (4) or the Formula (6) is desirable. Furthermore it is $a = 1$ and $b = c = d = 0$ as desirable compound, in the General Formula (I), is $a = 1$ and $a : b = d = 0$, A Formula (1) and B the Formula (4) (This time $m = 0$) or is displayed with Formula (6) (This time $m = 0$), can list compound which is $g + h = 2$ in D which at same time is displayed with the Formula (i).

[0035] It can synthesize compound (I) or its salt, with various methods. You can list method below for example.

【0036】合成法 1

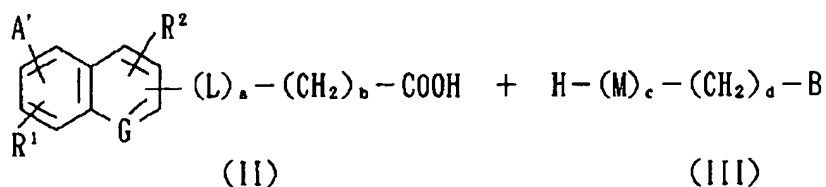
[0036] Synthetic method 1

【0037】

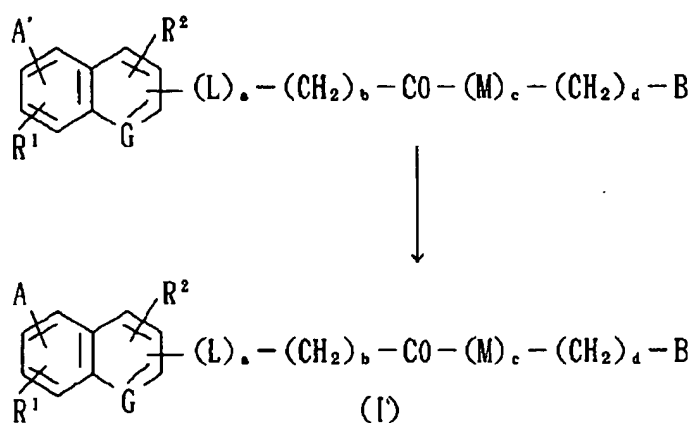
[0037]

【化15】

[Chemical Formula 15]



またはカルボン酸の反応性誘導体



【0038】（式中、A' は前記A、ハロゲン、シアノまたは保護されてもよいアミノを示し、A、R¹、R²、B、G、L、a、b、c、d、Mは前記と同義）

[0038] (In Formula, A' aforementioned A, halogen and the cyano or to show amino which is possible to be protected, as for the A, R¹, R², B, G, L, the a, b, c, d and M description above synonymous)

本合成法1は、式（I）において（b≠0またはa=b=0、c=1、d≠0）の化合物、〔b≠0またはa=b=0、c=1、d=0、Bが式：

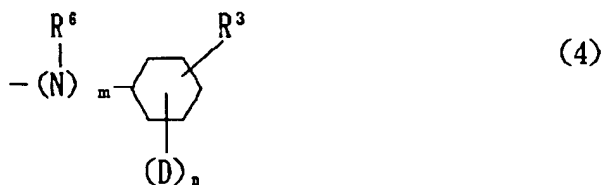
As for this synthetic method 1, in Formula (I) compound of (b≠0 or a=b=0, c=1 and d≠0), (the b≠0 or the a=b=0, c=1, d=0 and B formula:

【0039】

[0039]

【化16】

[Chemical Formula 16]



【0040】（式中、mは0、R³、Dおよびnは前記と同義）、

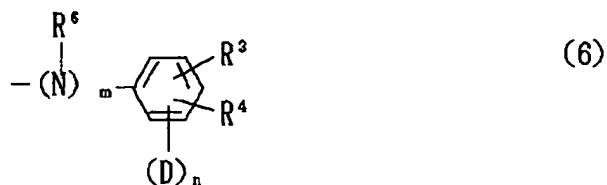
[0040] (In Formula, as for m as for 0, R³, D and n description above synonymous)

【 0 0 4 1 】

[0041]

【化 1 7】

[Chemical Formula 17]



【 0 0 4 2 】 (式中、 m は0、 R^3 、 R^4 、 D および n は前記と同義)で表される基]の化合物、($b \neq 0$ または $a=b=0$ 、 $c=d=0$ 、 B が式:

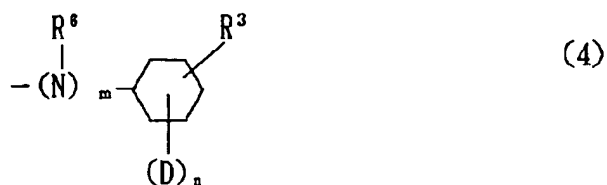
[0042] (In Formula, as for m as for 0, R^3 and R^4 , D and n description above and synonymy) with compound of the group which is displayed), (the $b \neq 0$ or $a=b=0$, $c=d=0$ and the B formula:

【 0 0 4 3 】

[0043]

【化 1 8】

[Chemical Formula 18]



【 0 0 4 4 】 (式中、 m は1、 R^3 、 R^6 、 D および n は前記と同義)

[0044] (In Formula, as for m as for 1, R^3 , R^6 , D and n description above synonymous)

【 0 0 4 5 】

[0045]

【化 1 9】

[Chemical Formula 19]



【 0 0 4 6 】 (式中、各記号は前記と同義)

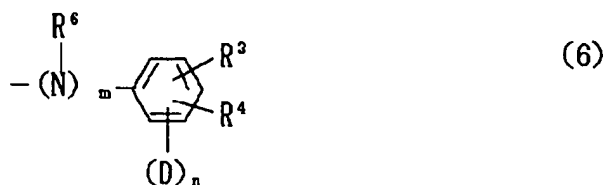
[0046] (In Formula, as for each symbol description above synonymous)

【 0 0 4 7 】

[0047]

【化 2 0】

[Chemical Formula 20]



【0048】(式中、 m は1、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 D および n は前記と同義)、または

【0049】

【化21】



【0050】(式中、各記号は前記と同義)で表される基)の化合物を合成するのに有利である。

【0051】すなわち、化合物(I)は式(II)で表されるカルボン酸(以下「カルボン酸(II)」ともいう)またはこのカルボン酸(II)の反応性誘導体と、式(III)で表される化合物(以下「化合物(III)」ともいう)とを縮合反応させることにより、直接的にまたはその前駆体を経由して合成することができる。カルボン酸(II)またはこのカルボン酸(II)の反応性誘導体と、化合物(III)の仕込み量は、通常等モルでよいが、必要に応じていずれかを他方の1.1~3倍用いる。

【0052】カルボン酸(II)をそのまま用いるときは、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、*o*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリノエチル)カルボジイミド・メト-*p*-トルエンスルホン酸塩等の縮合剤の存在下で反応を行う。

【0053】カルボン酸(II)は、常法により、酸無水物、活性エステル、酸ハライド等の反応性誘導体に変換したものを用いてもよい。酸無水物としては、例えば、ピバル酸との無水物、炭酸イソブチルエステルとの無水物等が用いられる。活性エステルとしては、例えば、*p*-ニトロフェニルエステル、2,4,5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒド

[0048] (In Formula, as for m as for 1, R_3 and R_4 , R_6 , D and n description above synonymous) Or

[0049]

[Chemical Formula 21]

[0050] It is profitable in order to synthesize compound of group which is displayed with (In Formula, as for each symbol description above synonymous)).

[0051] It can synthesize namely, compound (I) carboxylic acid which is displayed with the Formula (II) (Below "carboxylic acid (II)" with you call) or reactive derivative of this carboxylic acid (II) and compound which is displayed with Formula (III) (Below "compound (III)" with you call) with by condensation reaction doing, directly or via the precursor. carboxylic acid (II) or reactive derivative of this carboxylic acid (II) and input amount of compound (III), the it is possible to be a equimole usually, but according to need any 1.1 to 3 times of the other it uses.

[0052] When using carboxylic acid (II) that way, 2-chloro - 4,6-di methoxy - 1,3,5 - triazine , *o* - benzotriazole- 1-yl - N,N,N',N' - tetramethyl uronium hexafluorophosphate , benzotriazole - 1-yl - oxy - tris (pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate , benzotriazole -1-yl - oxy - tris (dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate , bromo - tris (pyrrolidino) phosphonium hexafluorophosphate , N,N-di cyclohexyl carbodiimide , N,N-di isopropyl carbodiimide and the 1 - (3-di methylamino propyl) - 3 - ethyl carbodiimide dihydrochloride , it reacts under existing of the N - cyclohexyl - N' - (2 - morpholino ethyl) carbodiimide 7 - *p* - toluenesulfonic acid salt or other condensing agent.

[0053] Carboxylic acid (II) making use of those which are converted to acid anhydride , the active ester and acid halide or other reactive derivative with conventional method , is good. As acid anhydride, it can use anhydride of for example pivalic acid and anhydride etc of the carbon dioxide isobutyl ester. As active ester, it can use for example *p* - nitrophenyl ester , 2,4,5 - trichlorophenyl ester , N-hydroxysuccinimide ester , N-hydroxyphthalimide ester and N - hydroxy - 5 - norbornene -

ロキシー５－ノルボルネン－２，（ ）カルボキシイミドエステル等が用いられる。酸ハライドとしては、例えば、カルボン酸クロリド、カルボン酸ブロミド等が用いられる。

【００５４】化合物（ⅠⅠⅠ）は、その中のＢで表される基には遊離のカルボキシル基またはそのエステル基を含むが、縮合剤を用いてカルボン酸（ⅠⅠ）と反応させるときは、エステル基であることが望ましい。

【００５５】反応溶媒としては、いずれの場合においても、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、ジメトキシエタン、ベンゼン、酢酸エチル、スルホラン等、またはこれらの混合溶媒が用いられる。好ましい溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルが挙げられる。

【００５６】通常、反応温度は約０～１００℃であり、反応時間は数時間～３日間である。

【００５７】なお、上記反応において、縮合剤またはカルボン酸（ⅠⅠ）の活性エステルを用いるときは、Ｎ－メチルモルホリン、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、４－ジメチルアミノピリジン等の反応助剤を用いることができる。カルボン酸（ⅠⅠ）の酸無水物を用いるときは、４－ジメチルアミノピリジン、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール等の反応助剤を用いることができる。カルボン酸（ⅠⅠ）の酸ハライドを用いるときは、ハロゲン化水素捕捉剤として、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、炭酸水素ナトリウム等の存在下で行なうのが好ましい。

【００５８】カルボン酸（ⅠⅠ）またはその反応性誘導体中のＡ'であるハロゲン、シアノ、保護されていてもよいアミノは、合成法１の適当な段階で、式（Ⅰ）のＡであるアミジノ、グアニジノ、保護されたアミジノ、保護されたグアニジノに変換される。上記アミノ、アミジノ、グアニジノの保護基は前述のとおりである。また、アミジノ、グアニジノ、アミノの保護基は、必要に応じて脱離させることができる。脱離方法としては、水素添加、酸分解、塩基分解または加水分解が挙げられる。これらは常法の条件で行えばよい。

【００５９】以下に、カルボン酸（ⅠⅠ）またはその反応性誘導体と化合物（ⅠⅠⅠ）との反応後の生成物の段階、あるいは反応前のカルボン酸（ⅠⅠ）の段階での、上記Ａ'からＡへの変換方法を記す。なお、後者の場合は、カルボン酸（ⅠⅠ）のままでも変換できる他、当該カルボキシル基を保護するためにその低級アルキルエス

ter etc. As acid halide, it can use for example carbonyl chloride and carbonyl bromide etc.

[0054] Compound (III) free carboxyl group or includes ester group up to group which is displayed with B among those, but when reacting with carboxylic acid (II) making use of condensing agent, it is desirable to be a ester group.

[0055] As reaction solvent, in which, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide, the hexamethyl phosphoric triamide, pyridine, dioxane, tetrahydrofuran, acetonitrile, chloroform, the methylene chloride, dimethoxyethane, benzene, ethyl acetate and sulfolane etc, or it can use these mixed solvent. As desirable solvent, you can list N,N-dimethylformamide, methylene chloride, tetrahydrofuran and acetonitrile.

[0056] Usually, reaction temperature is approximately 0 to 100 °C, reaction time is several hours to 3-day period.

[0057] Furthermore, when using active ester of condensing agent or carboxylic acid (II) at the time of above-mentioned reacting, N-methylmorpholine, 1-hydroxybenzotriazole and 4-dimethylamino pyridine or other reaction auxiliary agent can be used. When using acid anhydride of carboxylic acid (II), 4-dimethylamino pyridine and 1-hydroxybenzotriazole or other reaction auxiliary agent can be used. When using acid halide of carboxylic acid (II), it is desirable to do under the triethylamine pyridine, picoline and sodium bicarbonate or other existence, as hydrogen halide scavenger.

[0058] Carboxylic acid (II) or halogen, cyano and optionally protected amino which are a A' in the reactive derivative, with suitable step of synthetic method 1, amidino and guanidino which are a A of Formula (I), are converted to amidino which is protected and guanidino which is protected. Above-mentioned amino, protecting group of amidino and guanidino is a foregoing sort. In addition, protecting group of amidino, guanidino and amino according to need removal is possible. As removal method, you can list hydrogenation, acidolysis, base disassembly or the hydrolysis. It should have done these with condition of conventional method.

[0059] Below, carboxylic acid (II) or conversion method to A is inscribed from step of product after reacting with reactive derivative and compound (III), or, the above-mentioned A' with step of carboxylic acid (II) before reacting. Furthermore, in case of the latter, after making that lower alkyl ester body in order to protect besides and this said carboxyl group which can

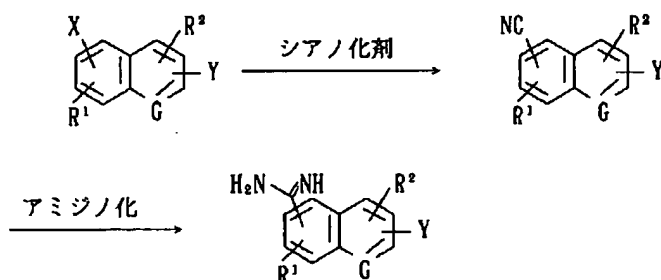
テル体としたのちでも変換できる。●されたアミジノまたはグアニジノは必要に応じて保護したのちに、また、カルボキシル基を保護するためにその低級アルキルエステル体とした場合にはカルボン酸(II)に変換したのちに、化合物(III)との反応に供することができる。なお、カルボン酸(II)は必要に応じてその反応性誘導体に変換したのちに、化合物(III)との反応に供してもよいことは前述の通りである。

[0060] Method a

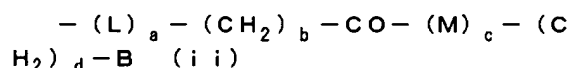
これは、A' のハロゲン、アミノ、シアノをAのアミジノに変換する方法である。

[0061]

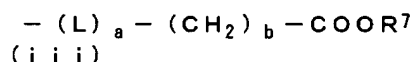
[Chemical Formula 22]



[0062] [式中、Xはハロゲン(前述と同様)またはアミノを示し、Yは式(ii)]:



(式中、各記号は前記と同義)で表される基、または式(iii):



(式中、L、a、bは前記と同義であり、R⁷は水素または低級アルキル(前述と同様)で表される基を示し、G、R¹およびR²は前記と同義。]

[0063] まず、シアノ化について説明する。上記の式でXがハロゲンの場合、金属シアニ化合物を用いる置換反応でニトリル体を得る。金属シアニ化合物として、シアニ化第一銅、シアニ化カリウム、シアニ化ナトリウム等を用いる。反応溶媒は、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等を用いる。反応温度は室温〜約250℃で、反応時間は数時間〜3日間であり、好ま

be converted even while it is a carboxylic acid (II) even it can convert. As for amidino or guanidino which is converted according to need after protecting, in addition, when it makes that lower alkyl ester body in order to protect carboxyl group, after converting to carboxylic acid (II), offering/accompanying is possible to reaction with compound (III). Furthermore, as for carboxylic acid (II) after converting to reactive derivative of according to need, fact that it is possible to offer to reaction with compound (III) is aforementioned sort.

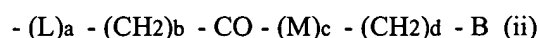
[0060] Method a

This halogen of A', is method which converts amino and the cyano to amidino of A.

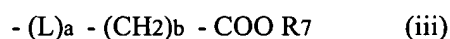
[0061]

[Chemical Formula 22]

[0062] (In Formula, X halogen (Earlier description similar) or to show amino, as for the Y Formula (ii):



Is displayed with (In Formula, as for each symbol description above synonymous) group or Formula (iii): which



To show group which is displayed with (In Formula, L and a, description above and to be synonymous, as for R⁷ hydrogen or lower alkyl (Earlier description similar)), as for G and the R¹ and R² description above and synonymy.]

[0063] First, you explain concerning cyanation. When X is halogen with above-mentioned formula, nitrile body is obtained with substitution reaction which uses metal cyanide compound. As metal cyanide compound, cuprous cyanide, potassium cyanide and sodium cyanide etc are used. reaction solvent, 1, 3-dimethyl-2-imidazolidinone, uses N,N-dimethylformamide and N-methyl-2-pyrrolidone etc. As for reaction temperature with room temperature to

しくは約 80 ~ 230 °C で、数時間 1 日間である。

【0064】X がアミノの場合、シアノへの変換は Sandmeyer 反応で行う。原料のアミン体の塩酸、硫酸等の塩を亜硝酸ナトリウムでジアゾ化してジアゾニウム塩とし、これに金属シアン化合物を加えニトリル体を得る。金属シアン化合物として、シアン化第一銅、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等が好ましく用いられるが、シアン化カリウムとシアン化ニッケル、硫酸ニッケル、塩化ニッケル等との錯体も用いることができる。反応溶媒は水が好ましいが、必要に応じてテトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール等を水と一緒に用いてもよい。シアン化水素の発生を防ぐために、金属シアン化合物を加えるまえに、炭酸ナトリウムで中和したり、金属シアン化合物の炭酸ナトリウム緩衝液を用いる。反応温度は室温以下、好ましくは氷冷下であり、反応時間は約 0.5 ~ 5 時間である。最終的には約 40 ~ 60 °C で約 0.5 ~ 1 時間加熱して、反応を終了させる。

【0065】次に、アミジノ化について説明する。これはイミダート体またはチオカルバモイル体を経る公知の方法に準じて行なうことができる (Organic Functional Group Preparations, III, Academic, Chapter 6、または Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry 1992, Vol. 35 (No. 23), 4393-4407 を参照)。

【0066】イミダート体を経る方法では、ニトリル体に、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、当量 ~ 大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコールを反応させることにより、イミダート体を得る。必要に応じてジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒を用いてもよい。反応温度は約 -10 ~ +30 °C で、反応時間は数時間 ~ 2 日間である。好ましくは氷冷下 ~ 室温で、約 8 ~ 15 時間である。次に得られたイミダート体にアンモニアを反応させることにより、アミジン体を得る。溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いる。このアンモニアとの反応に塩化アンモニウムを共存させるのが好ましい。反応温度は約 -10 ~ +100 °C で、反応時間は数時間 ~ 20 時間である。好ましくはメタノール、エタノールまたはプロパノール溶媒中、約 50 ~ 80 °C、数時間の反応で行う。

approximately 250 °C for reaction time it is a several hours to 3-day period, with preferably approximately 80 to 230 °C, is a several hours to 1 day.

[0064] When X is amino, it converts to cyano with Sandmeyer reaction. hydrochloric acid of amine of starting material, diazotization doing sulfuric acid or other salt with the sodium nitrite, it makes diazonium salt, it obtains nitrile body in this including metal cyanide compound. As metal cyanide compound, it can use cuprous cyanide, potassium cyanide and sodium cyanide etc. desirably, but you can use also complex of potassium cyanide and nickel cyanide, the nickel sulfate and nickel chloride etc. reaction solvent water is desirable, but according to need tetrahydrofuran, dioxane and the ethanol etc it is possible to use for water and simultaneous. In order to prevent occurrence of hydrogen cyanide, before adding the metal cyanide compound, it neutralizes with sodium carbonate, uses sodium carbonate buffer of metal cyanide compound. reaction temperature is room temperature or less and preferably under ice cooling, reaction time is approximately 0.5 to 5 hours. finally approximately 0.5 to 1 hour heating with approximately 40 to 60 °C, ends reaction.

[0065] Next, you explain concerning amidino conversion. As for this (Organic Functional Group Preparations, III, Academic, Chapter 6 or Leo Alig et. al., Journal of Medicinal Chemistry (0022-2623, JMC MAR) 1992, Vol. 35 (No. 23), 4393-4407 reference) which can do according to known method which passes imidate body or thio carbamoyl body.

[0066] With method which passes imidate body, in nitrile body the imidate body is obtained under existing of hydrogen chloride and hydrogen bromide or other hydrogen halide, then methanol of equivalent to large excess, ethanol, propanol and butanol or other alcohol by reacting. Making use of according to need diethyl ether or other aliphatic ether, chloroform, methylene chloride or other halogenated hydrocarbon and benzene or other aprotic solvent it is good. As for reaction temperature with approximately -10 to +30 °C, as for reaction time it is a several hours to 2 day. With preferably under ice cooling to room temperature, it is approximately 8 to 15 hours. amidine body is obtained by ammonia reacting to imidate body which is acquired next. As solvent, methanol, ethanol, propanol or other alcohol, diethyl ether or other aliphatic ether, chloroform, the methylene chloride or other halogenated hydrocarbon, benzene or other aprotic solvent, N, N-dimethylformamide and dimethyl sulfoxide etc are used. It is desirable ammonium chloride to coexist to reaction with this ammonia. As for reaction temperature with approximately -10 to +100 °C, as for reaction time it is a several hours to 20 hour. preferably methanol, ethanol or propanol solvent in, approximately 50 to 80 °C, it does with reaction of several hours.

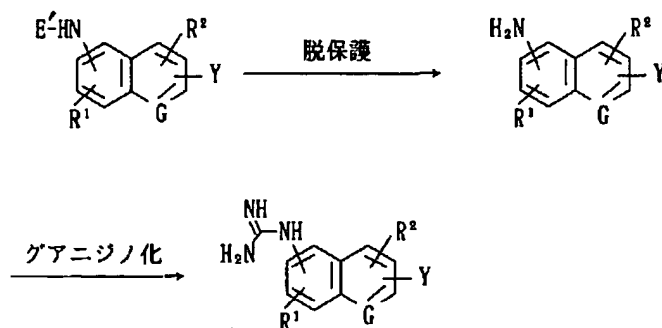
【0067】チオカルバモイル体を経る方法では、ニトリル体、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、またはこれらの混合溶媒中、硫化水素を反応させ、チオカルバモイル体を得る。反応温度は氷冷下～室温、反応時間は約5時間～1日間、好ましくは室温で約10～20時間である。次に、得られたチオカルバモイル体に、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、よう化メチル、臭化エチル等のアルキルハライドを反応させる。反応温度は約50～100℃、反応時間は約0.5～10時間である。ここで得られた中間体を単離して、もしくは単離せずに、アンモニア、または酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム等のアンモニア誘導体を反応させてアミジン体を得る。溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、N,N-ジメチルホルムアミド等を用いる。好ましくはメタノールまたはエタノール溶媒中、酢酸アンモニウムとの反応で行う。反応温度は約50～100℃、反応時間は数時間～10時間である。

【0068】方法b

これは、A' の保護されていてもよいアミノをAのグアニジノに変換する方法である。

【0069】

【化23】



【0070】〔式中、E' はアミノの保護基（前述と同様）を示し、G、Y、R¹ および R² は前記と同義。〕

【0071】まず、アミノ保護基の脱保護は、前述の如く常法により行うことができる。

【0072】次のグアニジノへの変換は、シアナミド、ホルムアミジンスルフィン酸あるいはアミノイミノメタ

[0067] With method which passes thio carbamoyl body, in nitrile body, the pyridine, triethylamine and N,N-dimethylformamide or other solvent, or in mixed solvent of these, hydrogen sulfide reacting, you obtain thio carbamoyl body. As for reaction temperature as for under ice cooling to room temperature and reaction time approximately 5 hours to 1 day, it is approximately 10 to 20 hour with preferably room temperature. Next, in thio carbamoyl body which is acquired, in acetone, the dioxane and tetrahydrofuran or other solvent, iodide methyl and ethyl bromide or other alkyl halide it reacts. As for reaction temperature approximately 50 to 100 °C, as for reaction time it is approximately 0.5 to 10 hours. Isolating intermediate which is acquired here, or without isolating, the ammonia or ammonium acetate and ammonium chloride or other ammonia derivative reacting, you obtain amidine body. As solvent, methanol, ethanol, propanol or other alcohol and N,N-dimethylformamide etc are used. In preferably methanol or ethanol solvent, it does with reaction with ammonium acetate. As for reaction temperature approximately 50 to 100 °C, as for reaction time it is a several hours to 10 hours.

[0068] Method b

This is method which converts optionally protected amino of A' to guanidino of A.

[0069]

[Chemical Formula 23]

[0070] (In Formula, E' to show protecting group (Earlier description similar) of amino, as for the G, Y and R¹ and R² description above and synonymy.)

[0071] First, as though it is an earlier description, to do with conventional method it is possible deprotection of amino protecting group.

[0072] As for conversion to following guanidino, (T. Nakayama et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin (0009-2363,

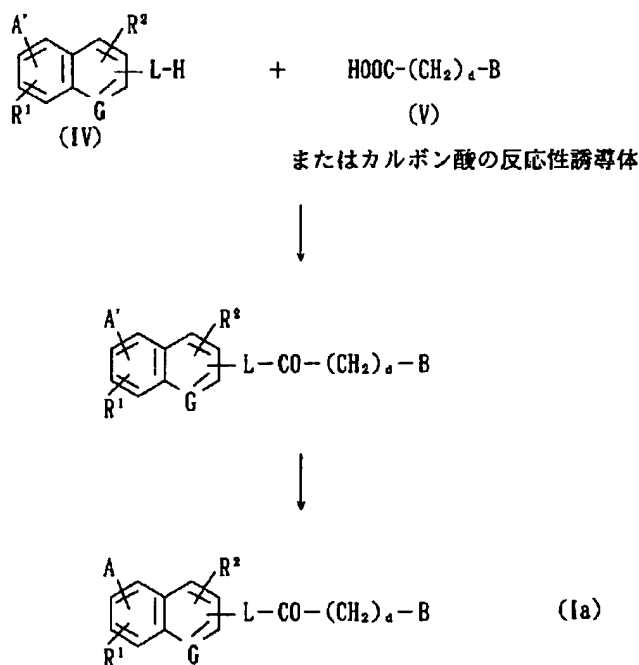
ンスルホン酸等を用いて、公知の方法に従って行うことができる (T. Nakayama et al., Chem. Pharm. Bull. Vol. 41 (1), 117-125 (1993)、または A. E. Miller et al., Synthesis 1986, 777-779 を参照)。例えば、原料のアミン体の塩酸、硫酸等の塩にシアナミドを反応させてグアニジノ体を得る場合、溶媒として、メタノール、エタノール等のアルコールを用いる。反応温度は約 60 ~ 80 °C、反応時間は数時間 ~ 1 日間である。

【0073】 上記製造方法において、アミノ基の保護および脱保護、カルボン酸のエステル化およびエステルの加水分解は、必要に応じて常法により行うことができる。

【0074】 合成法 2

【0075】

【化 24】



【0076】 (式中、 A 、 A' 、 B 、 G 、 L 、 R^1 、 R^2 、 d は前記と同義)

本合成法 2 は、式 (I) において ($a=1$ 、 $b=c=0$ 、 $d \neq 0$) の化合物 (Ic) を合成するのに有利である。また特に式 (Ic) において [$d=0$ のとき、 B が式

【0077】

CPBTAL) Vol.41(1) 7-125 (1993) or A. E. Miller et al., synthesis 1986, 777-779 reference) which can do the cyanamide, making use of formamidine sulfinic acid or amino imino methane sulfonic acid etc, according to the known method. hydrochloric acid of amine of for example starting material, cyanamide reacting to sulfuric acid or other salt, when you obtain guanidino body, it uses methanol and ethanol or other alcohol as the solvent. As for reaction temperature approximately 60 to 80 °C, as for reaction time it is a several hours to 1 day.

[0073] In above-mentioned manufacturing method, to do with according to need conventional method it is possible the esterification of protection and deprotection and carboxylic acid of amino group and the hydrolysis of ester.

[0074] Synthetic method 2

[0075]

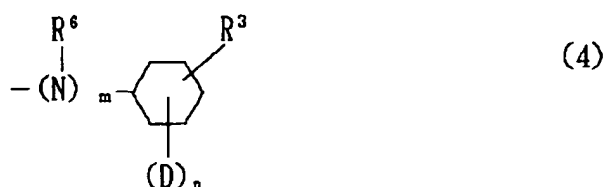
[Chemical Formula 24]

[0076] (In Formula, as for A , A' , B , G , L , R^1 , R^2 and description above synonymous)

This synthetic method 2 is profitable in order to synthesize compound (Ic) of ($a=1$, $b=c=0$ and $d \neq 0$) in the Formula (I). In addition in especially type (Ic) (at time of $d=0$, the B formula:

[0077]

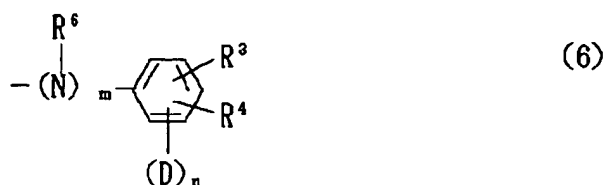
【化25】



【0078】(式中、 m は0、 R^3 、 R^6 、 D 、 m および n は前記と同義)、または

【0079】

【化26】



【0080】(式中、 $m=0$ 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 D 、 m および n は前記と同義)

で表される基]の化合物を合成するのに有利である。合成は式(IV)で表される化合物と式(V)で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体とを反応させる。上記の反応における仕込み量、反応溶媒、反応温度、反応時間等の反応条件は合成法1に準じる。また、A'からAへの変換等も合成法1に準じる。

【0081】合成法3

【0082】

[Chemical Formula]

[0078] (In Formula, as for m as for 0, R^3 , R^6 , D and m and n description above synonymous) Or

[0079]

[Chemical Formula 26]

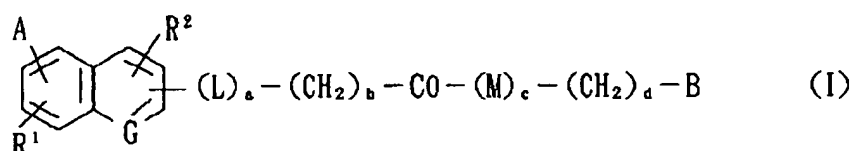
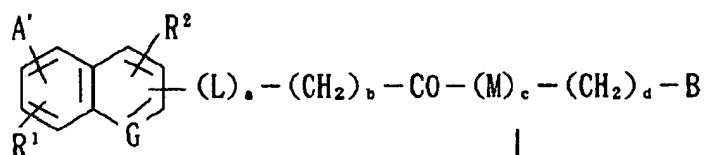
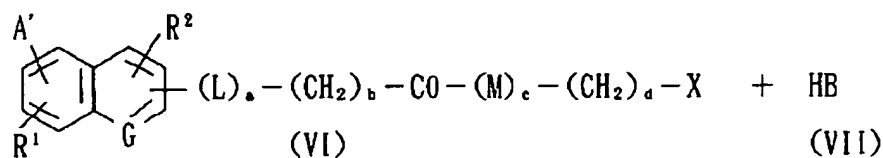
[0080] (In Formula, as for $m=0$, R^3 and R^4 , R^6 , D and m and n description above synonymous)

So it is profitable in order to synthesize compound of group which is displayed). synthesis reacts with compound and carboxylic acid which is displayed with Formula (V) or reactive derivative which is displayed with Formula (IV). input amount reaction solvent, reaction temperature and reaction time or other reaction condition in above-mentioned reacting correspond to synthetic method 1. In addition, also conversion etc to A corresponds to synthetic method 1 from A'.

[0081] Synthetic method 3

[0082]

[Chemical Formula]



【0083】(式中、Xはハロゲンを示し、A、A'、B、G、L、R¹、R²、a、b、cおよびdは前記と同義)

[0083] (In Formula, X to show halogen, as for A, the A' , B, G, L, R₁ , R₂ , the a, b, c and d description above synonymous)

【0084】本合成法（3）は、式（1）において、
 $d \neq 0$ 、Bが式：

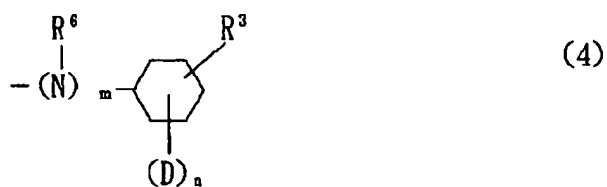
[0084] As for this synthetic method (3), in Formula (I), (the d

【0085】

[0085]

【化 2 8】

[Chemical Formula 28]



【0086】(式中、 m は1、 R^3 、 R^6 、 D および n は前記と同義)

[0086] (In Formula, as for m as for 1, R3 , R6 , D and ndescription above synonymous)

【0087】

[0087]

【化 2 9】



【0088】(式中、各記号は前記と同義)

[Chemical Formula

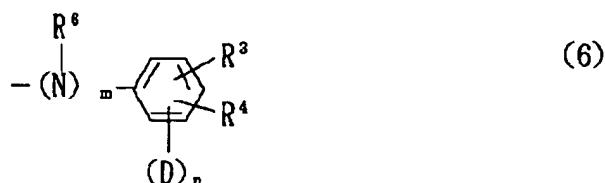
[0088] (In Formula, as for each symbol description above synonymous)

【0089】

[0089]

【化 3 0】

[Chemical Formula 30]

【0090】(式中、mは1、R³、R⁴、R⁶、Dおよびnは前記と同義)、または[0090] (In Formula, as for m as for 1, R³ and R⁴, R⁶, D and ndescription above synonymous) Or

【0091】

[0091]

【化 3 1】

[Chemical Formula 31]



【0092】(式中、各記号は前記と同義)で表される基)の化合物を合成するのに有利である。合成は式(VI)で表されるハロゲン化合物と式(VII)で表される化合物とを反応させる。両者の仕込み量は、通常等モルでよいが、必要に応じていずれかを他方の1.1~3倍用いる。

[0092] It is profitable in order to synthesize compound of group which is displayed with (In Formula, as for each symbol description above synonymous)). synthesis reacts with halogen compound which is displayed with the Formula (VI) and compound which is displayed with Formula (VII). input amount of both, it is possible to be a equimoleusually, but according to need any 1.1 to 3 times of other it uses.

【0093】反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメトキシエタン等を用い、また、ハロゲン化水素の補足剤として、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、炭酸水素ナトリウム等を存在させるのが好ましい。反応温度は0~150℃、好ましくは常温~100℃で行なわれる。また反応時間は数時間~3日間、好ましくは一日以内で行なわれる。また、A'からAへの変換等は合成法1に準じる。

[0093] As reaction solvent, making use of N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethyl sulfoxide, the pyridine, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, ethyl acetate and dimethoxyethane etc, in addition, triethylamine, pyridine, picoline and sodium bicarbonate etc it is desirable as trapping agent of hydrogen halide, to exist. reaction temperature is done with 0 to 150 °C and preferably ambient temperature to 100 °C. In addition reaction time is done within several hours to 3-day period and preferably one day. In addition, conversion etc to A corresponds to synthetic method 1

【0094】合成法4

from the A'.

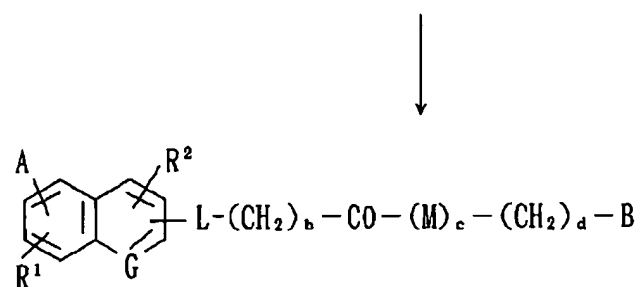
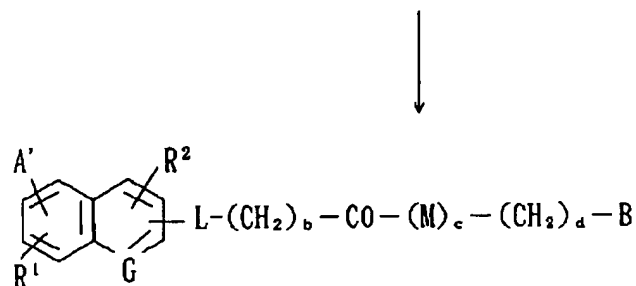
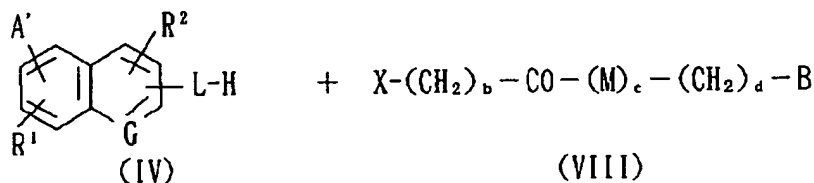
[0094] Synthetic method 4

【0095】

[0095]

【化32】

[Chemical Formula 32]



(Ib)

【0096】(式中、Xはハロゲンを示し、残りの各記号は前記と同義)

[0096] (In Formula, X to show halogen, as for remaining each symbol description above synonymous)

本合成法(4)は、式(I)において(a≠0、b≠0)の化合物を合成するのに有利である。

This synthetic method (4) is profitable in order to synthesize compound of (a 0 and b 0) in the Formula (I).

【0097】合成は、式(VIII)で表されるハロゲン化合物と式(IV)で表される化合物とを反応させる。上記の反応における仕込み量、反応溶媒、反応温度、反応時間等の反応条件は合成法3に準じる。また、A'からAへの変換等は合成法1に準じる。

[0097] Synthesis reacts with halogen compound which is displayed with Formula (VIII) and the compound which is displayed with Formula (IV). input amount, reaction solvent, reaction temperature and reaction time or other reaction condition in above-mentioned reacting correspond to synthetic method 3. In addition, conversion etc to A corresponds to synthetic method 1 from the A'.

【0098】一般式(I)のLまたはMが-NR⁶-を表すとき、R⁶が表す低級アルキルまたはアルキルの窒素への導入は、原料の化合物(III)または化合物(IV)の段階で、またこれらを縮合させた生成物の段階で、これらは常法に従い行うことができる。たとえば

[0098] When L or M of General Formula (I) displays -NR⁶-, can introduce to nitrogen of lower alkyl or alkyl which R⁶ displays, with compound (III) of starting material or step of compound (IV), with the step of product which in addition condenses these, these to do in accordance with conventional

ば縮合生成物中の $-CONH-$ 、 $-CO-$ を $-CONR^6-$ 、 $-NR^6CO-$ に変換するときは、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムなどの塩基の存在下に、ハロゲン化低級アルキルまたはハロゲン化アルキルを反応させることで行える。

【0099】上記合成法1～4で合成される具体的な化合物を以下に示すが、これらに限定されるものではない。

【0100】合成法1で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

化合物(1) 2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(2) 2-アミジノ-6-[[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(3) 2-(N-t-ブトキシカルボニルアミジノ)-6-[[(4-カルボキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(4) 2-アミジノ-6-[[N-(4-カルボキシシクロヘキシル) -N-メチルアミノカルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(5) 2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(6) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-[[(4-メトキシカルボニルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(7) 2-アミジノ-5-ベンゾイル-6-[[(4-カルボキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(8) 2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(9) 2-アミジノ-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(10) 2-アミジノ-5-[[(4-カルボキシメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン

化合物(11) 2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシメチルピペラジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン

method. When $-C-$ in for example condensation product, $-NHC O-$ converting to $-CONR^6-$ and the $-NR^6CO-$, under existing of sodium hydride or potassium hydride or other base, halogenated lower alkyl or thehalogenation aralkyl can be done by fact that it reacts.

[0099] Exemplary compound which is synthesized with above-mentioned synthetic method 1 to 4 is shownbelow, but it is not something which is limited in these.

[0100] You can list those below as compound which is synthesizedwith synthetic method 1.

Compound (1)2 - amidino - 6 - (((4 - carboxy cyclohexyl) amino carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (2)2 - amidino - 6 - (((4 - methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (3)2 - (N - t-butoxycarbonyl amidino) - 6 - (((4 - carboxy cyclohexyl) amino carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (4)2 - amidino - 6 - ((N - (4 - carboxy cyclohexyl) - N - methylamino carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (5)2 - amidino - 6 - (((4 - carboxy piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (6)2 - (N - benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - (((4 - methoxycarbonyl piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (7)2 - amidino - 5 - benzoyl - 6 - (((4 - carboxy cyclohexyl) amino carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (8)2 - amidino - 6 - (((4 - carboxymethyl piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (9)2 - amidino - 6 - (((4 - methoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (10)2 - amidino - 5 - (((4 - carboxymethyl piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene

Compound (11)2 - amidino - 6 - (((4 - carboxymethyl piperazino) carbonyl) methoxy) naphthalene

化合物(12) 2-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

Compound (12) 2-(N-benzyloxycarbonyl amidino)-6-(((4-methoxycarbonyl methyl piperazino) carbonyl) methoxy) naphthalene

化合物(13) 2-アミジノ-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル]メトキシ]ナフタレン

Compound (13) 2-amidino-6-(((4-methoxycarbonyl methyl piperazino) carbonyl) methoxy) naphthalene

化合物(14) 2-アミジノ-6-[[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン

Compound (14) 2-amidino-6-((4-(2-carboxy ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) naphthalene

化合物(15) 2-アミジノ-6-[[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン

Compound (15) 2-amidino-6-((4-(2-ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) naphthalene

化合物(16) 2-アミジノ-6-[N-[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]-N-メチルアミノカルボニル]ナフタレン

Compound (16) 2-amidino-6-(N-(4-(2-carboxy ethyl) cyclohexyl)-N-methylamino carbonyl) naphthalene

化合物(17) 2-アミジノ-6-[[4-カルボキシメチルシクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン

Compound (17) 2-amidino-6-((4-carboxymethyl cyclohexyl) amino carbonyl) naphthalene

化合物(18) 2-アミジノ-6-[[4-(3-カルボキシプロピル)ピペリジノ]カルボニル]ナフタレン

Compound (18) 2-amidino-6-((4-(3-carboxy propyl) piperidino) carbonyl) naphthalene

化合物(19) 2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメトキシ)ピペリジノ]カルボニル]ナフタレン

Compound (19) 2-amidino-6-((4-(carboxy methoxy) piperidino) carbonyl) naphthalene

化合物(20) 2-アミジノ-6-[4-(2-カルボキシエチル)アニリノカルボニル]ナフタレン

Compound (20) 2-amidino-6-(4-(2-carboxy ethyl) anilino carbonyl) naphthalene

化合物(21) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

Compound (21) 2-amidino-6-(4-(carboxy methoxy) anilino carbonyl) naphthalene

化合物(22) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナフタレン

Compound (22) 2-amidino-6-(4-(carboxy methoxy)-N-methyl anilino carbonyl) naphthalene

化合物(23) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

Compound (23) 2-amidino-6-(3,4-bis(carboxy methoxy) anilino carbonyl) naphthalene

化合物(24) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナフタレン

Compound (24) 2-amidino-6-(3,4-bis(carboxy methoxy)-N-methyl anilino carbonyl) naphthalene

化合物(25) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル]ナフタレン

Compound (25) 2-amidino-6-(3,4-bis(t-butoxycarbonyl methoxy)-N-methyl anilino carbonyl) naphthalene

化合物(26) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン

Compound (26) 2-amidino-6-(3,4-bis(t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl) naphthalene

化合物(27) 2-アミジノ-6-〔4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル〕ナフタレン

Compound (27) 2 - amidino - 6 - (4 - (t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl) naphthalene

化合物(28) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-〔4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル〕ナフタレン

Compound (28) 2 - (N - benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - (4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl) naphthalene

化合物(29) トランス-2-アミジノ-6-〔(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル〕ナフタレン

Compound (29) trans - 2 - amidino - 6 - ((4 - carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) naphthalene

化合物(30) トランス-2-アミジノ-6-〔(4-t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル〕ナフタレン

Compound (30) trans - 2 - amidino - 6 - ((4 - t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) naphthalene

化合物(31) 2-アミジノ-6-〔4-(2-カルボキシエチル)フェノキシカルボニル〕ナフタレン

Compound (31) 2 - amidino - 6 - (4 - (2 - carboxy ethyl) phenoxy carbonyl) naphthalene

化合物(32) 2-アミジノ-6-〔4-(カルボキシメトキシ)フェノキシカルボニル〕ナフタレン

Compound (32) 2 - amidino - 6 - (4 - (carboxy methoxy) phenoxy carbonyl) naphthalene

化合物(33) 2-アミジノ-6-〔〔(4-カルボキシメトキシピペリジノ)カルボニル)メチル〕ナフタレン

Compound (33) 2 - amidino - 6 - (((4 - carboxy methoxy piperidino) carbonyl) methyl) naphthalene

化合物(34) 2-アミジノ-6-〔〔(4-t-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ)カルボニル)メチル〕ナフタレン

Compound (34) 2 - amidino - 6 - (((4 - t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl) methyl) naphthalene

化合物(35) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-〔〔(4-(カルボキシメトキシピペリジノ)カルボニル)メチル〕ナフタレン

Compound (35) 2 - (N - benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - (((4 - (carboxy methoxy piperidino) carbonyl) methyl) naphthalene

化合物(36) 2-アミジノ-6-〔〔(4-カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル)メチル〕ナフタレン

Compound (36) 2 - amidino - 6 - (((4 - carboxymethyl piperidino) carbonyl) methyl) naphthalene

化合物(37) 2-アミジノ-6-〔〔(4-カルボキシメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル)メチル〕ナフタレン

Compound (37) 2 - amidino - 6 - (((4 - carboxymethyl cyclohexyl) amino carbonyl) methyl) naphthalene

化合物(38) 2-アミジノ-6-〔〔(4-t-ブトキシカルボニルメチルシクロヘキシル)アミノカルボニル)メチル〕ナフタレン

Compound (38) 2 - amidino - 6 - (((4 - t-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl) methyl) naphthalene

化合物(39) 2-アミジノ-6-〔〔(4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル)メチル〕ナフタレン

Compound (39) 2 - amidino - 6 - (((4 - carboxy cyclohexyl) amino carbonyl) methyl) naphthalene

化合物(40) 2-アミジノ-6-〔〔(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)アミノカルボニル)メチル〕ナフタレン

Compound (40) 2 - amidino - 6 - (((4 - methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl) methyl) naphthalene

化合物(41) 2-アミジノ-6-((4-カルボキシシクロヘキシルメチル)アミノカルボニル)メチル)ナフタレン

Compound (41) 2-amidino-6-(((4-carboxycyclohexyl)methyl)amino carbonyl)methyl)naphthalene

化合物(42) 2-アミジノ-6-(2-((4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル)エチル)ナフタレン

Compound (42) 2-amidino-6-(2-((4-carboxycyclohexyl)amino carbonyl)ethyl)naphthalene

化合物(43) 2-アミジノ-6-(2-((4-カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル)エチル)ナフタレン

Compound (43) 2-amidino-6-(2-((4-carboxymethylpiperidino)carbonyl)ethyl)naphthalene

化合物(44) 2-アミジノ-6-(2-((4-カルボキシピペリジノ)カルボニル)エチル)ナフタレン

Compound (44) 2-amidino-6-(2-((4-carboxypiperidino)carbonyl)ethyl)naphthalene

化合物(45) 2-アミジノ-6-(3-((4-カルボキシピペリジノ)カルボニル)プロピル)ナフタレン

Compound (45) 2-amidino-6-(3-((4-carboxypiperidino)carbonyl)propyl)naphthalene

化合物(46) 2-アミジノ-6-(2-((4-カルボキシメチルピペラジノ)カルボニル)エチル)ナフタレン

Compound (46) 2-amidino-6-(2-((4-carboxymethylpiperazino)carbonyl)ethyl)naphthalene

化合物(47) 2-(((4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル)メトキシ)-6-グアニジノナフタレン

Compound (47) 2-(((4-carboxycyclohexyl)amino carbonyl)methoxy)-6-guanidino naphthalene

化合物(48) 2-(4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル)-6-グアニジノナフタレン

Compound (48) 2-(4-(carboxymethoxy)anilino carbonyl)-6-guanidino naphthalene

化合物(49) 2-(3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル)-6-グアニジノナフタレン

Compound (49) 2-(3,4-bis(carboxymethoxy)anilino carbonyl)-6-guanidino naphthalene

化合物(50) 2-(2-アミノエチル)-6-(4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル)ナフタレン

Compound (50) 2-(2-aminoethyl)-6-(4-(carboxymethoxy)anilino carbonyl)naphthalene

化合物(51) 2-(2-アミノエチル)-6-(3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル)ナフタレン

Compound (51) 2-(2-aminoethyl)-6-(3,4-bis(carboxymethoxy)anilino carbonyl)naphthalene

化合物(52) 2-(2-アミノエチル)-6-(((4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル)メトキシ)ナフタレン

Compound (52) 2-(2-aminoethyl)-6-(((4-carboxycyclohexyl)amino carbonyl)methoxy)naphthalene

化合物(53) トランス-6-アミジノ-2-([4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル)キノリン

Compound (53) trans-6-amidino-2-((4-(2-carboxyethyl)cyclohexyl)amino carbonyl)quinoline

化合物(54) トランス-6-アミジノ-2-([4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル)キノリン

Compound (54) trans-6-amidino-2-((4-(2-ethoxycarbonyl ethyl)cyclohexyl)amino carbonyl)quinoline

化合物(55) トランス-7-アミジノ-2-([4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカル

Compound (55) trans-7-amidino-2-((4-(2-carboxyethyl)cyclohexyl)amino carbonyl)quinoline

ボニル] キノリン

化合物(56) トランス-7-アミジノ-2-[(4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

Compound (56) trans - 7 - amidino - 2 - ((4 - (2 - ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline

化合物(57) 6-アミジノ-2-[(4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]キノリン

Compound (57) 6 - amidino - 2 - (4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl) quinoline

化合物(58) 7-アミジノ-2-[(4-(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]キノリン

Compound (58) 7 - amidino - 2 - (4 - (carboxy methoxy) anilino carbonyl) quinoline

化合物(59) 6-アミジノ-2-[(4-(2-カルボキシエチル)フェノキシカルボニル]キノリン

Compound (59) 6 - amidino - 2 - (4 - (2 - carboxy ethyl) phenoxy carbonyl) quinoline

化合物(60) 6-アミジノ-2-[(4-(2-カルボキシエチル)アニリノカルボニル]キノリン

Compound (60) 6 - amidino - 2 - (4 - (2 - carboxy ethyl) anilino carbonyl) quinoline

化合物(61) 7-アミジノ-2-[(4-(2-カルボキシエチル)アニリノカルボニル]キノリン

Compound (61) 7 - amidino - 2 - (4 - (2 - carboxy ethyl) anilino carbonyl) quinoline

化合物(62) 6-アミジノ-2-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)アニリノカルボニル]キノリン

Compound (62) 6 - amidino - 2 - (3,4 - bis (carboxy methoxy) anilino carbonyl) quinoline

化合物(63) トランス-6-アミジノ-2-[(4-(カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

Compound (63) trans - 6 - amidino - 2 - ((4 - carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline

化合物(64) トランス-6-アミジノ-2-[(4-(t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

Compound (64) trans - 6 - amidino - 2 - ((4 - t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline

化合物(65) トランス-7-アミジノ-2-[(4-(カルボキシメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

Compound (65) trans - 7 - amidino - 2 - ((4 - carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline

化合物(66) トランス-7-アミジノ-2-[(4-(t-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]キノリン

Compound (66) trans - 7 - amidino - 2 - ((4 - t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline

[0101] 合成法2で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

[0101] You can list those below as compound which is synthesized with synthetic method 2.

化合物(67) 2-アミジノ-6-[(4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

Compound (67) 2 - amidino - 6 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

化合物(68) 2-アミジノ-6-[(4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

Compound (68) 2 - amidino - 6 - (4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

化合物(69) 2-アミジノ-6-[(4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

Compound (69) 2 - amidino - 6 - (4 - (t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

化合物(70) 2-アミジノ-6-[(4-(ベンジルオキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

Compound (70) 2 - amidino - 6 - (4 - (benzyloxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

化合物(71) 2-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

Compound (71) 2-(N-benzyloxycarbonyl amidino)-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

化合物(72) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

Compound (72) 2-amidino-6-(3,4-bis(carboxy methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

化合物(73) 2-アミジノ-5-ブロム-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン

Compound (73) 2-amidino-5-bromo-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

化合物(74) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (74) 2-amidino-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(75) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン

Compound (75) 2-amidino-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl-N-methylamino) naphthalene

化合物(76) 2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン

Compound (76) 2-amidino-6-(4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino) naphthalene

化合物(77) 2-アミジノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン

Compound (77) 2-amidino-6-(4-(t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-methylamino) naphthalene

化合物(78) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン

Compound (78) 2-amidino-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl-N-benzylamino) naphthalene

化合物(79) 2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン

Compound (79) 2-amidino-6-(4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl-N-benzylamino) naphthalene

化合物(80) 2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (80) 2-amidino-6-(4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(81) 2-アミジノ-6-[4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (81) 2-amidino-6-(4-(t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(82) 2-アミジノ-6-[4-(ベンジロキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (82) 2-amidino-6-(4-(benzyloxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(83) 2-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (83) 2-(N-benzyloxycarbonyl amidino)-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(84) 2-(N-t-ブトキシカルボニルアミジノ)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (84) 2-(N-t-butoxycarbonyl amidino)-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(85) 2-アミジノ-6-[4-(2-カルボキシエチル)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (85) 2-amidino-6-(4-(2-carboxy ethyl) benzoyl amino) naphthalene

化合物(86) 2-アミジノ-5-ブロム-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (86) 2 - amidino - 5 - bromo - 6 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(87) 2-アミジノ-5-ベンゾイル-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (87) 2 - amidino - 5 - benzoyl - 6 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(88) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]-5-ヘキサノイルナフタレン

Compound (88) 2 - amidino - 6 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino) - 5 - hexanoyl naphthalene

化合物(89) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (89) 2 - amidino - 6 - (3,4 - bis (carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(90) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン

Compound (90) 2 - amidino - 6 - (3,4 - bis (carboxy methoxy) benzoyl - N - methylamino) naphthalene

化合物(91) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン

Compound (91) 2 - amidino - 6 - (3,4 - bis (t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl - N - methylamino) naphthalene

化合物(92) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (92) 2 - amidino - 6 - (3,4 - bis (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(93) 2-アミジノ-6-[3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (93) 2 - amidino - 6 - (3,4 - bis (t-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(94) 2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (94) 2 - (N - benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - (3,4 - bis (carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(95) 2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメチルアミノ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (95) 2 - amidino - 6 - (4 - (carboxymethyl amino) benzoyl amino) naphthalene

化合物(96) 2-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]-6-グアニジノナフタレン

Compound (96) 2 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl oxy) - 6 - guanidino naphthalene

化合物(97) 2-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]-6-グアニジノナフタレン

Compound (97) 2 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino) - 6 - guanidino naphthalene

化合物(98) 2-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]-6-グアニジノナフタレン

Compound (98) 2 - (3,4 - bis (carboxy methoxy) benzoyl amino) - 6 - guanidino naphthalene

化合物(99) 2-(2-アミノエチル)-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (99) 2 - (2 - aminoethyl) - 6 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(100) 2-(2-アミノエチル)-6-[3,4-ビス(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン

Compound (100) 2 - (2 - aminoethyl) - 6 - (3,4 - bis (carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(101) 2-アミノメチル-6-(4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ)ナフタレン

Compound (101) 2-aminomethyl-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

化合物(102) 2-アミノメチル-6-(4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ)ナフタレン

Compound (102) 2-aminomethyl-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene

化合物(103) 2-(2-アミノエチル)-6-(4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ)ナフタレン

Compound (103) 2-(2-aminoethyl)-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy) naphthalene

【0102】合成法3で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

[0102] You can list those below as compound which is synthesized with synthetic method 3.

化合物(104) 2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシシクロヘキシル)アミノメチル]カルボニルアミノ]ナフタレン

Compound (104) 2-amidino-6-(((4-carboxy cyclohexyl) aminomethyl) carbonyl amino) naphthalene

化合物(105) 2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメチルピペリジノメチル)カルボニルアミノ]ナフタレン

Compound (105) 2-amidino-6-((4-carboxymethyl piperidino methyl) carbonyl amino) naphthalene

なおこれらの化合物は合成法2によっても得ることができる。

Furthermore, with synthetic method 2 it can acquire these compound.

【0103】合成法4で合成される化合物としては、以下のものが挙げられる。

[0103] You can list those below as compound which is synthesized with synthetic method 4.

化合物(106) 2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル]メチルアミノ]ナフタレン

Compound (106) 2-amidino-6-(((4-carboxy cyclohexyl) amino carbonyl) methylamino) naphthalene

化合物(107) 2-アミジノ-6-[[4-(カルボキシメチルピペリジノ)カルボニル]メチルアミノ]ナフタレン

Compound (107) 2-amidino-6-(((4-carboxymethyl piperidino) carbonyl) methylamino) naphthalene

化合物(108) 2-アミジノ-6-[[4-(tert-ブトキシカルボニルメチルピペリジノ)カルボニル]メチルアミノ]ナフタレン

Compound (108) 2-amidino-6-(((4-t-butoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl) methylamino) naphthalene

なおこれらの化合物は合成法1によっても得ることができる。

Furthermore, with synthetic method 1 it can acquire these compound.

【0104】かくして合成される本発明の化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことにより任意の純度のものとして採取できる。また、当該化合物(I)の薬理学的に許容されうる塩も、公知の方法により合成できる。

[0104] As for compound (I) of this invention which is synthesized in this way, these separation and purification means of public knowledge. It can recover by as needed administering for example concentration, extraction, chromatography, reprecipitate and recrystallization or other means as those of purity of option. In addition, it can synthesize also salt which can be allowed in the pharmacological of this said compound (I) with known method.

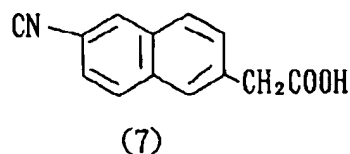
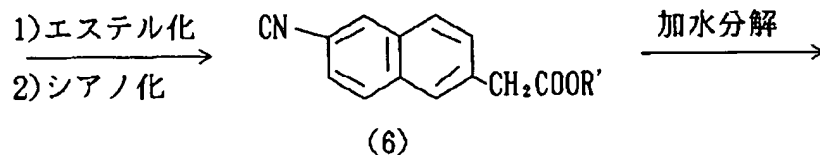
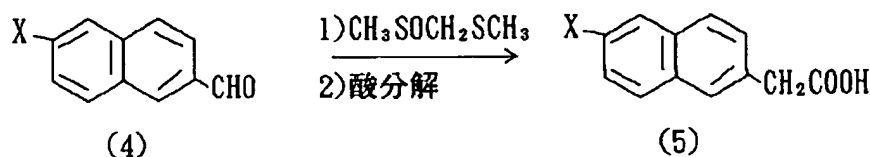
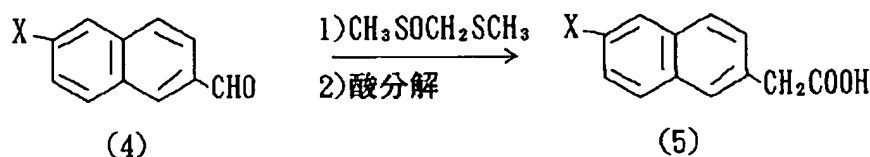
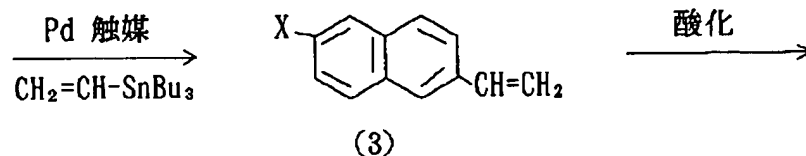
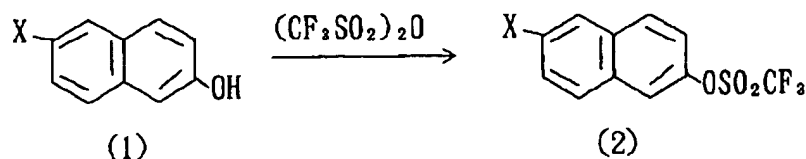
【0105】本発明の化合物(I)を合成するための有用な原料化合物は、各種の方法によって合成することが

[0105] It can synthesize useful starting material compound in order to synthesize compound (I) of this invention, with

できる。一般式 (I) における G が (=CH-) を示すナフタレン系の原料化合物の代表例を下記の反応工程で示す。

【0106】

【化33】



【0107】(式中、R' は低級アルキル基、X はハロゲンを示す。)

【0108】化合物 (1) から化合物 (3) への変換は、Stilleらの方法 (J. Am. Chem. Soc. 1987, Vol. 109, 5478) に従い、化合物 (2) を経て行なうことができる。化合物 (3) の化合物 (4) への酸化には、通常、オゾンリシス (Russ. Chem. Rev. 1981, Vol. 50, 636)、Lemieux-Johnson 酸化 (J. Org. Chem. 1956, Vol. 21, 478; J. Am. Chem. Soc. 1986, Vol. 108, 4149 等) および過よ素酸ナトリウムを共酸化剤に用いたルテニウム酸化 (J. Org. Chem. 1986, Vol. 51, 3247; J. Org. Chem. 1987, Vol. 52, 2875) 等が用いられる。

various method. representative example of starting material compound of naphthalene type where G in General Formula (I) shows carbon (=CH-) is shown with below-mentioned reaction process.

[0106]

[Chemical Formula 33]

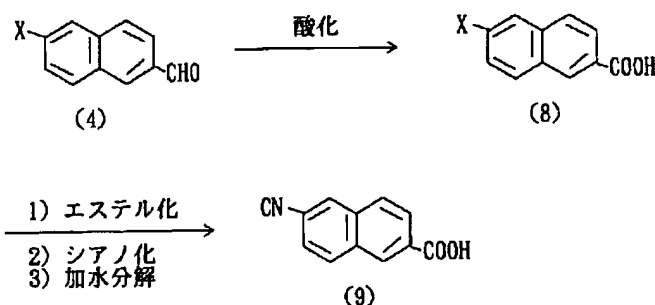
[0107] (In Formula, as for R' as for lower alkyl group and X to be halogen is shown.)

[0108] Can convert to compound (3) from compound (1), passing by compound (2) in accordance with method (Journal of the American Chemical Society (0002-7863, JACSAT) 1987, Vol. 109, 5478) of Stille and others, to do. usually, it can use to oxidation to compound (4) of compound (3) by lysis (Russ. Chemical Reviews 1981, Vol. 50, 636) and Lemieux-Johnson oxidation (Such as Journal of Organic Chemistry (0022-3263, JOCEAH) 1956, Vol. 21, 478; Journal of the American Chemical Society (0002-7863, JACSAT) 1986, Vol. 108, 4149) and ruthenium oxidation (Journal of Organic

。化合物(4)をメチルメチルスルフィドと縮合させた後、酸加水分解すること(Oguraら、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, Vol. 52, 2013)により化合物(5)を得ることができる。化合物(5)を通常の条件でエステル化し、得られたエステル体を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、シアン化第一銅と、100~150℃で反応させることで化合物(6)へ誘導することができる。化合物(6)のエステルを通常の条件で加水分解すると対応するカルボン酸(7)を得ることができる。

[0109]

[化34]



[0110] (式中、Xは前記と同義)

[0111] 化合物(4)の化合物(8)への酸化には、基質がその酸化剤により分解されない限りいかなる酸化法でも用いることができる。好ましくは、Jones 酸化(J. Chem. Soc. 1953, 2548 等)、過マンガン酸カリウムによる酸化(Organic Syntheses Col. Vol. II, 1943, 538 等)および亜塩素酸ナトリウムによる酸化(Tetrahedron 1981, Vol. 37, 2091 等)が挙げられる。化合物(8)は先に述べた方法により化合物(9)へと導かれる。

[0112]

Chemistry (0022-3100, JOCEAH) 1986, Vol. 51, 3247; Journal of Organic Chemistry (0022-3263, JOCEAH) 1987, Vol. 52, 2875) etc which uses the periodic acid sodium for cooxidation agent. compound (5) can be acquired compound (4) after methyl methyl sulfinyl methyl sulfide and condensation, with thing (Ogura and others and Bulletin of the Chemical Society of Japan (0009-2673, BCSJA) 1979, Vol. 52, 2013) which acid hydrolysis is done. compound (5) esterification is done with conventional condition, ester which is acquired 1,3-di methyl - 2 - imidazolidinone, N - methyl - 2 - pyrrolidone, in N,N-dimethylformamide or other solvent, by the fact that it reacts with cuprous cyanide and 100 to 150 °C can be induced to the compound (6). When ester of compound (6) hydrolysis is done with conventional condition, the carboxylic acid (7) which corresponds can be acquired.

[0109]

[Chemical Formula 34]

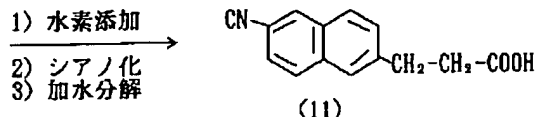
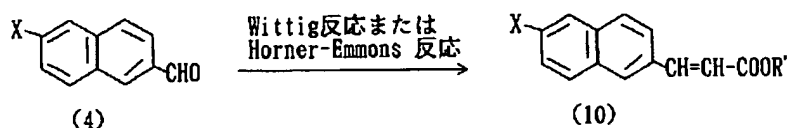
[0110] (In Formula, as for X description above synonymous)

[0111] If substrate it is not disassembled to oxidation to compound (8) of the compound (4), by oxidant, you can use any oxidation method. preferably and Jones oxidation (Such as Journal of the Chemical Society (JCSIA) 1953, 2548), oxidation due to potassium permanganate (Such as Organic Syntheses Col. Vol. II, 1943, 538) and you can list oxidation (Such as Tetrahedron (0040-4020, TETRAB) 1981, Vol. 37, 2091) due to chlorous acid sodium. compound (8) is led to with compound (9) by method which is expressed before.

[0112]

【化35】

[Chemical Formula



【0113】(式中、各記号は前記と同義)

[0113] (In Formula, as for each symbol description above synonymous)

【0114】化合物(4)から化合物(10)への変換には、通常の条件によるWittig反応 (Organic Reaction s Vol. 14, 270) またはHorner-Emmons 反応 (Organic Reactions Vol. 25, 73) により行なわれる。化合物(10)に通常の条件で水素添加した後、先に述べた方法によるシアノ化およびエステル加水分解を経て、化合物(11)が合成される。

[0114] From compound (4), it is done in conversion to compound (10) by Wittig reaction (Organic Reactions Vol. 14, 270) or Horner-Emmons reaction (Organic Reactions Vol. 25, 73) due to conventional condition. In compound (10) with conventional condition hydrogenation after doing, passing by the cyanation and ester hydrolysis due to method which is expressed before, the compound (11) is synthesized.

【0115】一般式(I)におけるGが窒素(=N-)を示すキノリン系の原料化合物の代表例を下記の反応工程で示す。

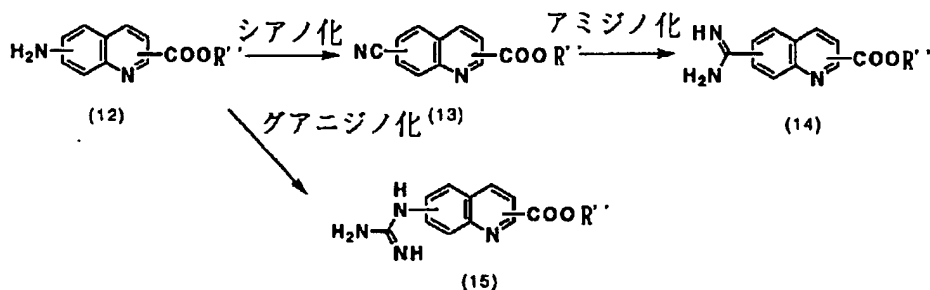
[0115] Representative example of starting material compound of quinoline where G in General Formula (I) shows the nitrogen (N-) is shown with below-mentioned reaction process.

【0116】

[0116]

【化36】

[Chemical Formula 36]



【0117】(式中、R'は水素または低級アルキル基を示す)

[0117] (In Formula, R' shows hydrogen or lower alkyl group.)

【0118】化合物(12)から化合物(13)へのシアノ化は先に述べたSandmeyer 反応である。化合物(13)から化合物(14)へのアミノ化、化合物(12)から化合物(15)へのグアニジノ化も先に述べたと同様の方法で行うことができる。

[0118] Cyanation to compound (13) is Sandmeyer reaction which is expressed before from compound (12). That from compound (13) you expressed also guanidino conversion to the compound (15) before from amidino conversion and compound (12) to compound (14), it is possible to do with similar method.

【0119】本発明の化合物(I)およびその薬理的に許容される塩は優れたGPIIb/IIIa拮抗作用を示す。

[0119] Compound (I) of this invention and salt which can be allowed in its pharmacological have GPIIb/IIIa antagonist action

用を有する。

【0120】また、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ）に対して毒性が低く、さらに経口投与が可能で、血中寿命が長く、出血時間の延長等の副作用が少ない。

【0121】したがって、化合物（I）およびその薬理的に許容されうる塩は、糖蛋白 GPIIb/IIIa 拮抗剤であり、それらは、血小板の血栓の形成を防止し、そして疾患、例えば、血栓症、発作、心不全、炎症および動脈硬化症の制御または予防において使用することができる。具体的には疾患として、例えば、虚血性心疾患〔狭心症（不安定、労作性）、心筋梗塞、PTCA（経皮的経管的冠動脈拡張術）術後〕、脳血管障害〔TIA（一過性脳虚血発作）、脳梗塞（血栓、塞栓）、クモ膜下出血（血管収縮）、心・血管外科〔弁置換術、A-Cバイパス（冠動脈バイパス手術後グラフト閉塞予防）、血行再建術、動静脈シャント、末梢動脈閉塞（ASO（閉塞性動脈硬化症）、Burger病）、深部静脈血栓、動脈管依存性先天性心疾患〕、呼吸器疾患〔肺塞栓、気管支喘息、肺水腫、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、肺高血圧症〕、腎疾患〔ネフローゼ症候群、糸球体腎炎〕、膠原病〔SLE（全身性エリテマトーデス）、RA（慢性関節リウマチ）、PSS（全身性強皮症）（Raynaud現象）〕、人工臓器〔人工心肺、人工透析〕、その他〔本態性血小板血症、TTP（血栓性血小板減少性紫斑病）（HUS（溶血性尿毒症候群））、DIC（播種性血管内血液凝固症候群）、川崎病、糖尿病、臓器移植、動脈硬化、振動病、ショック、子宮収縮、消化性潰瘍、t-PA（組織プラスミノゲン活性化因子）の効果増強、子癇〕等が挙げられる。

【0122】さらに、当該化合物（I）およびその薬理的に許容されうる塩は、腫瘍細胞の転移を阻害する。また、創傷の治療を促進する。また、骨の劣化を予防するので、オステオポロシスの処置において使用することができる。

【0123】本発明の化合物（I）およびその薬理的に許容されうる塩の GPIIb/IIIa 拮抗作用は、例えば、血小板の ADP（アデノシン-5'-ニリン酸）凝集抑制活性、血小板へのフィブリノーゲンの結合阻害活性を測定することにより明らかにされる。

which is superior.

[0120] In addition, toxicity is low vis-a-vis mammal (for example human, mouse, rat, rabbit, dog and cat), furthermore theoral dosage being possible, blood lifetime is long extended or other side effect of bleeding time is little.

[0121] Therefore, salt which can be allowed in compound (I) and its pharmacologicalis sugar protein GPIIb/IIIa antagonist, those can prevent formation of thrombus of the blood platelet, can use and in control or prevention of disorder, the for example thrombosis, seizure, heart failure, inflammation and arteriosclerosis. Concretely disorder doing, for example coronary artery disease (angina pectoris (unstable, exertion characteristic), myocardial infarct, PTC A (transdermal warp tube coronary artery extended technique) post-surgery), cerebral blood vessel disorder (TIA(transient ischemic attack), cerebral infarction (thrombus and embolism), subarachnoid hemorrhage (angiospasm), Heart * blood vessel surgery (valve substitution technique, A - C bypass (graft plugging prevention after coronary artery bypass surgery), blood circulation reconstruction, arteriovenous shunt, peripheral artery plugging (ASO(arteriosclerosis obliterans) and Burger illness), deep part venous blood plug, artery tube dependency congenital heart disease), respiratory disease (pulmonary embolus, bronchial asthma, lung edema, ARDS(adult respiratory distress syndrome) and pulmonary hypertension symptom), kidney disease (the nephrotic syndrome and glomerular nephritis), collagen disease (the SLE(systemic erythematodes), RA(chronic rheumatoid arthritis) and PSS(systemic scleroderma)(Raynaud phenomenon)),the artificial organ (the artificial heart lung, artificial dialysis), in addition (the essential blood plateletblood symptom, TTP (thrombogenicity purpura thrombocytopenica) (H U.S. Patent (hemolysis characteristic urinememia group)), DIC (seeding characteristic intravascular blood coagulation syndrome), Kawasaki disease, diabetes, the organ transplant, arteriosclerosis and vibrating illness, you can list effectivereinforcement and eclampsia of shock, uterus contraction, peptic ulcer and t - PA(tissue plasminogen activator)) etc.

[0122] Furthermore, salt which can be allowed in this said compound (I) and its pharmacologicalobstructs rearrangement of tumor cell. In addition, treatment of wound is promoted. In addition, because it deteriorates bone prevention, you can useat time of dealing with m.テオポ low cis.

[0123] Compound (I) of this invention and GPIIb/IIIa antagonist action of salt which can be allowedin its pharmacological make clear ADP(adenosine - 5' - diphosphate) coagulation suppression activity of for example blood platelet, by measuring binding inhibitionof fibrinogen to blood platelet.

【0124】本発明の化合物(1)またはその薬理的に許容されうる塩を上記医薬品として用いる場合、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、希釈剤等の添加剤を適宜、製薬上必要な量で混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏、クリーム等の態様で医薬組成物とし、経口、非経口的に投与することができる。上記製剤中には化合物(1)またはその薬理的に許容されうる塩を有効量配合する。

【0125】当該化合物(1)およびその薬理的に許容されうる塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができるが、通常、成人に経口投与する場合、0.01～1000mg/kg体重/日、好ましくは0.05～500mg/kg体重/日を、1日1～数回に分けて投与するのが好ましい。当該化合物(1)において、Aで表される基はアミノ保護基をもつものまたはもたないもの、Bで表される基は遊離のカルボキシル基をもつものまたはそのエステル基をもつものであるが、上記基は、効力、効力の持続性、毒性、溶解性、安定性、吸収性等を考慮し、投与の形態、疾患の種類、治療の目的等に応じて、適宜選択され、いずれも有用な糖蛋白GPIIb/IIIa拮抗剤となる。

【0126】実験例1

ヒト血小板のADP凝集の抑制活性の測定

健康人より0.38%クエン酸ナトリウムの存在下で採取した血液より、遠心法により多血小板血漿を調製し、測定に使用した。多血小板血漿に試験薬剤を添加して2分後に一次凝集のみが観察される濃度のADP(アデノシン-5'-ニリン酸)を1～5μM添加して、薬剤によるADP凝集能の抑制を評価した。薬剤濃度を变化させてその抑制率を調べ、凝集を50%抑制する薬剤濃度(IC₅₀値)を算出して、それを薬剤の活性とした。結果を表1に示す。

【0127】

[0124] When salt which can be allowed in compound (I) or pharmacological of the this invention it uses, as above-mentioned drug as needed, it mixes the support, excipient and diluent or other additive which can be allowed in pharmacological with the required quantity on medicine manufacture, makes pharmaceutical composition with powder, the granule, tablets capsules, injectable, ointment and cream or other embodiment can prescribe to oral and parenteral. compound (I) or salt which can be allowed in pharmacological effective amount is combined in above-mentioned formulation.

[0125] Dose of salt which can be allowed in this said compound (I) and its pharmacological differs, symptom of administration route and patient, with body weight or the age etc can set appropriately according to dosage objective, but when usually, oral dosage it does in adult, dividing the 0.01 to 1000 mg/kg body weight /day and preferably 0.05 to 500 mg/kg body weight /day, into 1 day one to several times, it is desirable to prescribe. In this said compound (I), as for group which is displayed with A those which have amino protecting group or those which it does not have. group which is displayed with B something which has the free carboxyl group or something which has ester group, but above-mentioned basis, the sustained of effectiveness and effectiveness, considers toxicity, solubility, the stability and absorbancy, etc is selected appropriately form of dosage, according to types of disease and objective etc of the treatment, in each case becomes useful sugar protein GPIIb/IIIa antagonist.

[0126] Working Example 1

Measurement of inhibition of ADP cohesion of human blood platelet

It manufactured platelet rich plasma from blood which recovers under existing of 0.38 % sodium citrate, with centrifugal method from healthy person, used for measurement. Adding test drug to platelet rich plasma, 1 to 5 μM adding ADP (adenosine - 5' - diphosphate) of the concentration where only primary cohesion is observed after 2 min, you appraised control of ADP cohesion talent with drug. drug concentration changing, you inspected suppression rate, you calculated drug concentration (IC₅₀ value) which cohesion 50 % is controlled, designated that as activity of the drug. result is shown in Table 1.

[0127]

【表 1】

化合物番号	血小板凝集抑制 I C ₅₀ (μM)
1	0.18
8	1.80
14	0.13
21	0.055
23	0.085
29	0.050
33	0.56
67	0.080
68	0.50
74	0.054
75	0.10
76	0.55
78	0.80

【0128】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、¹H-NMRの測定は、特に記載のない限り200MHzで行った。

【0129】実施例1

6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド

6-ブロモ-2-ナフトール20.1g(90.2mmol)をピリジン46mlに溶解し、この溶液に氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸を17.0ml(0.101mol)滴下した。この混合液を氷冷下、5分間攪拌したのち、徐々に室温にもどし、15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ込み、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を3N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=95:5)により精製し、トリフルオロメタンスルホン酸6-ブロモ-2-ナフトールを淡黄色油状として29.0g(収率91%)得た。

[Table 1]

[0128]

[Working Example(s)] Listing Working Example below, you explain from this invention concretely, but the this invention is not something which is limited in these Working Example. Furthermore, if especially it stated measurement of the ¹H-nmr, it is not, it did with 200 MHz.

[0129] Working Example 1

6-bromo-2-naphthaldehyde

6-bromo-2-naphthol 20.1 g(90.2 mmol) was melted in pyridine 46 ml, under ice cooling and trifluoromethane sulfonic anhydride 17.0 ml (0.101 mol) were dripped in this solution under ice cooling and 5 min after agitating, you reset this mixed solution to the room temperature gradually, 15 hours agitated. It poured reaction mixture into underwater, extracted with diethyl ether, washed the extracted liquid with 3N hydrochloric acid, water and saturated saline after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate =95:5), the 29.0g (yield 91%) it acquired with trifluoromethanesulfonic acid 6-bromo-2-naphthyl as pale yellow oily.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.06 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$, 1H),

IR (neat): 3050, 1585, 1495, 1415, 1350, 1200 cm^{-1}

MS (EI): 356 (M^+ , ^{81}Br), 354 (M^+ , ^{79}Br), 221, 223

【0130】トリフルオロメタンスルホン酸6-ブロモ-2-ナフチル3.42g (9.62 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド43mlに溶解し、この溶液にビニルトリブチル錫2.91ml (9.96 mmol)、塩化リチウム1.26g (29.7 mmol)、ビストリフェニルフォスフィンパラジウムクロリド315mg (0.449 mmol) および微量の2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノールを加え、70~72°Cで3時間撹拌した。反応液を室温にもどし、水中に注ぎ、*n*-ヘキサンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。残渣をジエチルエーテル50mlおよび飽和フッ化カリウム水溶液50mlとともに室温で17時間撹拌した。沈殿物をセライト濾去、濾紙上の沈殿物をジエチルエーテルで洗浄した。ジエチルエーテル層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:クロロホルム=9:1)により精製し、2-ブロモ-6-ビニルナフタレンを無色固体として1.74g (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.97 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.53 (dd, $J=8.7, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J=17.6, 10.9\text{ Hz}$, 1H), 5.88 (dd, $J=17.6, 0.5\text{ Hz}$, 1H), 5.37 (dd, $J=10.9, 0.5\text{ Hz}$, 1H)

IR (KBr): 1620, 1570, 1415, 1330, 1200, 1125, 1060, 990, 885 cm^{-1}

MS (EI): 234 (M^+ , ^{81}Br), 232 (M^+ , ^{79}Br), 153, 151

【0131】2-ブロモ-6-ビニルナフタレン18.0g (77.2 mmol) をジオキサン (740 ml) に溶解し、この溶液に四酸化オスミウムのジオキサン-水 (1:1) 溶液 (2 mg/ml) 98 mlを加えた。次いで過ヨウ素酸ナトリウム、34.7g (0.162 mol) を水245 mlに溶解した溶液を室温下、7分間で滴下した。反応液を室温で16時間撹拌したのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、6-ブロモ-2-ナフトアルデヒドを淡黄色固体として10.9g (60%) 得た。

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 8.06 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$, 1H),

IR (neat): 3050, 1585, 1495, 1415, 1350, 1200 cm^{-1}

MS (EI): 356 (M^+ , ^{81}Br), 354 (M^+ , ^{79}Br), 221, 223

[0130] It melted trifluoromethanesulfonic acid 6-bromo-2-naphthyl 3.42g (9.62 mmol) in N,N-dimethylformamide 43 ml, to this solution 3 hours itagitated with 70 to 72 °C including 2, 6-di-*t*-butyl-4-methyl phenol of the vinyl tributyl tin 2.91 ml (9.96 mmol), lithium chloride 1.26g (29.7 mmol), bis triphenyl phosphine palladium chloride 315 mg (0.449 mmol) and trace amount. You reset reaction mixture to room temperature, poured to underwater, extracted with the *n*-hexane. extracted liquid was washed with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, the low boiling substance was removed under vacuum. residue with diethyl ether 50 ml and saturated potassium fluoride aqueous solution 50 ml 17 hours was agitated with the room temperature. precipitate precipitate in regard to celite filtration and filter paper was washed with diethyl ether. diethyl ether layer was separated, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (*n*-hexane: chloroform = 9:1), the 1.74g (73%) it acquired with 2-bromo-6-vinyl naphthalene as colorless solid.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 7.97 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.80-7.60 (m, 4H), 7.53 (dd, $J=8.7, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J=17.6, 10.9\text{ Hz}$, 1H), 5.88 (dd, $J=17.6, 0.5\text{ Hz}$, 1H), 5.37 (dd, $J=10.9, 0.5\text{ Hz}$, 1H)

IR (KBr): 1620, 1570, 1415, 1330, 1200, 1125, 1060, 990, 885 cm^{-1}

MS (EI): 234 (M^+ , ^{81}Br), 232 (M^+ , ^{79}Br), 153, 151

[0131] 2-bromo-6-vinyl naphthalene 18.0g (77.2 mmol) was melted in dioxane (740 ml), dioxane-water (1:1) solution (2 mg/ml) 98 ml of osmium tetroxide was added to this solution which next melts periodic acid acid sodium and 34.7g (0.162 mol) in water 245 ml was dripped under room temperature and between 7 min. reaction mixture with room temperature 16 hours after agitating, was extracted with the diethyl ether. extracted liquid was washed with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, the low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (*n*-hexane: ethyl acetate = 5:1), the 10.9g (60%) it acquired with 6-bromo-2-naphthaldehyde as pale yellow solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 10.15 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.8$, 1.9 Hz, 1H)

IR (KBr): 1700, 1630, 1465, 1335, 1260, 1060, 1030 cm^{-1}

MS (EI): 236 (M^+ , ^{81}Br), 234 (M^+ , ^{79}Br), 207, 205

[0132] 実施例 2

6-シアノ-2-ナフチル酢酸

6-ブロモ-2-ナフトアルデヒド 6.00 g (25.5 mmol) をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、この溶液にメチルメチルスルフィニルメチルスルフィド 3.15 ml (30.2 mmol)、およびトリトン B (40 重量% メタノール溶液) 3.60 ml を加え、12 時間加熱還流した。反応液に塩化メチレンを加え、0.5 M 硫酸および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、2-ブロモ-6-(2-メチルスルフィニル-2-メチルチオエチニル) ナフタレンを黄色固体として 4.54 g (52%) 得た。

[0133] 得られた固体を 1,2-ジメトキシエタン 160 ml に溶解し、この溶液に濃塩酸 80 ml を加え、80 °C で 4.5 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、飽和重曹水で抽出し、抽出水層を濃塩酸で酸性 (pH 2~3) としたのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去して、6-ブロモ-2-ナフチル酢酸を無色固体として 3.03 g (86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 12.42 (bs, 1H), 8.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.95-7.75 (m, 3H), 7.60 (dd, $J=8.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)

IR (KBr): 3400, 1705, 1595, 1430, 1330, 1240 cm^{-1}

MS (EI): 266 (M^+ , ^{81}Br), 264 (M^+ , ^{79}Br), 221, 219

[0134] 6-ブロモ-2-ナフチル酢酸 2.63 g (9.92 mmol) をメタノール 100 ml に溶解し、この

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 10.15 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.8$, 1.9 Hz, 1H)

IR (KBr): 1700, 1630, 1465, 1335, 1260, 1060, 1030 cm^{-1}

MS (EI): 236 (M^+ , ^{81}Br), 234 (M^+ , ^{79}Br), 207, 205

[0132] Working Example 2

6-cyano-2-naphthylacetic acid

It melted 6-bromo-2-naphthaldehyde 6.00g(25.5 mmol) in tetrahydrofuran 60 ml, 12 hours heating and refluxing it made this solution including methyl methyl sulfinyl methyl sulfide 3.15 ml (30.2 mmol), and Triton B (40 wt% methanol solution) 3.60 ml. In reaction mixture you washed with 0.5M sulfuric acid and water including the methylene chloride, after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under the vacuum. It refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (ethyl acetate) the 4.54g(52%) it acquired with 2-bromo-6-(2-methyl sulfinyl-2-methylthio ethenyl) naphthalene as yellow solid.

[0133] It melted solid which it acquires in 1,2-dimethoxyethane 160 ml, to this solution the 4.5 hours it agitated with 80 °C including concentrated hydrochloric acid 80 ml. It diluted reaction mixture with water, extracted with methylene chloride. After drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate low boiling substance was removed under the vacuum. It melted residue in diethyl ether, extracted with sodium bicarbonate-saturated water, after making acidity (pH 2 to 3) with concentrated hydrochloric acid, it extracted extracted water layer with the diethyl ether. After drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, removing low boiling substance under the vacuum, 3.03g(86%) it acquired with 6-bromo-2-naphthylacetic acid as colorless solid.

$^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS: 12.42 (bs, 1H), 8.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.95-7.75 (m, 3H), 7.60 (dd, $J=8.7$, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)

IR (KBr): 3400, 1705, 1595, 1430, 1330, 1240 cm^{-1}

MS (EI): 266 (M^+ , ^{81}Br), 264 (M^+ , ^{79}Br), 221, 219

[0134] It melted 6-bromo-2-naphthylacetic acid 2.63g(9.92 mmol) in methanol 100 ml, 15 hours heating and refluxing it

溶液に濃硫酸0.9mlを加え、15分加熱還流した。反応液を約10mlまで減圧下で濃縮し、水100mlを加えた。得られた混合物に重曹を加えアルカリ性としたのち、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、6-ブロモ-2-ナフチル酢酸メチルを無色固体として2.58g(93%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.98 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR (KBr): 1725, 1580, 1490, 1430, 1315, 1255, 1140 cm^{-1}
MS (EI): 280 (M^+ , ^{81}Br), 278 (M^+ , ^{79}Br), 221, 219, 139

【0135】6-ブロモ-2-ナフチル酢酸メチル2.47g(8.85mmol)およびシアン化第一銅(1.1g、12.4mmol)を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン8.5mlに溶解し、150°Cで5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、この抽出液と先の酢酸エチル層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、6-シアノ-2-ナフチル酢酸メチルを無色固体として1.77g(89%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

IR (KBr): 2200, 1730, 1430, 1330, 1200, 1160 cm^{-1}
MS (EI): 225 (M^+), 166, 140

【0136】6-シアノ-2-ナフチル酢酸メチル1.47g(6.53mmol)をジオキサン15mlに溶解し、この溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液30mlを加え、室温で20分間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1N塩酸により酸性(pH3~4)とし、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、6-シアノ-2-ナフ

made this solution in concentrated sulfuric acid 0.9 ml. reaction mixture to approximately 10 ml was concentrated under vacuum, the water 100 ml was added. in mixture which acquired after making alkalinity including sodium bicarbonate, it extracted with diethyl ether. extracted liquid was washed with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate the low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate=5:1), the 2.58g(93%) it acquired with 6-bromo-2-naphthylacetic acid methyl as colorless solid.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 7.98 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR (KBr): 1725, 1580, 1490, 1430, 1315, 1255, 1140 cm^{-1}

MS (EI): 280 (M^+ , ^{81}Br), 278 (M^+ , ^{79}Br), 221, 219, 139

【0135】It melted 6-bromo-2-naphthylacetic acid methyl 2.47g(8.85 mmol) and cuprous cyanide (1.1g and 12.4 mmol) in 1,3-di methyl - 2 - imidazolidinone 8.5 ml, the 5 hours agitated with 150 °C. It diluted reaction mixture with ethyl acetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water. water layer furthermore was extracted with ethyl acetate, this extracted liquid and the ethyl acetate layer ahead were washed together with saturated saline, after drying with the anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate=2:1), the 1.77g(89%) it acquired with 6-cyano-2-naphthylacetic acid methyl as colorless solid.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

IR (KBr): 2200, 1730, 1430, 1330, 1200, 1160 cm^{-1}

MS (EI): 225 (M^+), 166, 140

【0136】It melted 6-cyano-2-naphthylacetic acid methyl 1.47g(6.53 mmol) in dioxane 15 ml, to this solution 20 min it agitated with room temperature including 1N sodium hydroxide water solution 30 ml. It diluted reaction mixture with water, washed with diethyl ether. It designated water layer as acidity (pH 3 to 4) with 1N hydrochloric acid, extracted with the methylene chloride. You washed extracted liquid with saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate

チル酢酸を無色固体として 1.30g (94%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.5, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 2H)

IR (KBr): 2900, 2200, 1690, 1630, 1420, 1335, 1235 cm^{-1}
MS (EI): 211 (M^+), 166

【0137】実施例 3

2-アミノ-6-[[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン [化合物 (34)]

6-シアノ-2-ナフチル酢酸 354 mg (1.68 mmol)、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 302 mg (1.72 mmol) および塩化メチレン 9 ml の混合液に氷冷下、*N*-メチルモルホリン 0.19 ml (1.7 mmol) を加えそのまま 3 時間撹拌した。この反応混合液に、4-ピペリジニルオキシ酢酸-*t*-ブチル 363 mg (1.69 mmol) および *N*-メチルモルホリン 0.19 ml (1.7 mmol) を塩化メチレン 6.5 ml に溶解した溶液を、0~4°C で 4 分間かけて滴下し、そのあと、室温で 18 時間撹拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈し、0.2 N 塩酸、5% 重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3) により精製し、2-シアノ-6-[[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレンを無色固体として 480 mg (70%) 得た。

【0138】 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{TMS} : 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.72 (ddd, $J=12.9, 8.3, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 3.59 (ddd, $J=10.9, 7.3, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 3.46 (ddd, $J=12.9, 8.2, 4.2\text{ Hz}$, 1H), 3.32 (ddd, $J=13.1, 8.4, 4.1\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

IR (KBr): 2900, 2225, 1735, 1625, 1440, 1365, 1235, 1160, 1125 cm^{-1}
MS (EI): 408 (M^+), 352, 277

【0139】2-シアノ-6-[[(4-*t*-ブトキシカ

you removed low boiling substance under vacuum, 1.30g (94%) you acquired with the 6-cyano-2-naphthylacetic acid as colorless solid.

$^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS: 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.5, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 2H)

IR (KBr): 2900, 2200, 1690, 1630, 1420, 1335, 1235 cm^{-1}

MS (EI): 211 (M^+), 166

[0137] Working Example 3

2-amidino-6-(((4-*t*-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl) methyl) naphthalene (compound (34))

6-cyano-2-naphthylacetic acid 354 mg (1.68 mmol), 3 hours it agitated that way to 2-chloro-4,6-di methoxy-1,3,5-triazine 302 mg (1.72 mmol) and mixed solution of methylene chloride 9 ml including under ice cooling and the *N*-methylmorpholine 0.19 ml (1.7 mmol). In this reaction mixture, 4 min applying solution which melts 4-bipyridinyl oxy *t*-butyl acetate 363 mg (1.69 mmol) and the *N*-methylmorpholine 0.19 ml (1.7 mmol) in methylene chloride 6.5 ml, with 0 to 4 °C, it dripped, after that, the 18-hour agitated with room temperature. It diluted reaction mixture with ethyl acetate, washed with 0.2N hydrochloric acid, 5% sodium bicarbonate water and saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under the vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (*n*-hexane: ethyl acetate = 1:3), the 480 mg (70%) it acquired 2-cyano-6-(((the (4-*t*-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl) methyl) with the naphthalene as colorless solid.

[0138] $^1\text{H-nmr}$ (500 MHz, CDCl_3) TMS: 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.72 (ddd, $J=12.9, 8.3, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 3.59 (ddd, $J=10.9, 7.3, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 3.46 (ddd, $J=12.9, 8.2, 4.2\text{ Hz}$, 1H), 3.32 (ddd, $J=13.1, 8.4, 4.1\text{ Hz}$, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)

IR (KBr): 2900, 2225, 1735, 1625, 1440, 1365, 1235, 1160, 1125 cm^{-1}

MS (EI): 408 (M^+), 352, 277

[0139] 2-cyano-6-(((the (4-*t*-butoxycarbonyl methoxy

ルボニルメトキシピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン 517 mg (1.27 mmol) をピリジン 12 ml に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 1.2 ml を加え、次いで室温下、10 分間硫化水素ガスを吹き込んだのち、24 時間放置した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、2 N 硫酸水素カリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、2-[(t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl] methyl]-6-thio carbamoyl naphthalene (thio carbamoyl body) を黄色固体として 576 mg 得た。このチオカルバモイル体 558 mg をアセトン 16 ml に溶解し、これにヨードメタン 1.2 ml (19 mmol) を加え、35 分間加熱還流したのち、反応液から低沸点物を減圧下に留去し、2-[(t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl] methyl]-6-imino methylthio methyl naphthalene (thio imide body) を黄色固体として 725 mg 得た。得られたチオイミダート体 712 mg にメタノール 11 ml および酢酸アンモニウム 142 mg (1.84 mmol) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 92:8 ~ 80:20) により精製し、対応するアミジノ体である化合物 (34) をよう化水素酸塩で微黄色固体として 586 mg (85%) 得た。

【0140】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.37 (bs, 4H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.90-3.65 (m, 2H), 3.60-3.00 (m, 3H), 1.74 (br, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (br, 2H)

【0141】実施例 4

2-アミジノ-6-[(4-カルボキシメトキシピペリジノ) カルボニル] メチル] ナフタレン [化合物 (33)]

化合物 (34) 562 mg (1.02 mmol) を塩化メチレン 40 ml に溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸 11.5 ml (0.149 mol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を RP-18 カラムクロマトグラフィー (メタノール: 水 = 90:10) により精製し、化合物 (33) をトリフルオロ酢酸塩で黄色固体として 523 mg (定量的) 得た。

【0142】¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1H),

piperidino) carbonyl] methyl] it melted naphthalene 517 mg (1.27 mmol) in the pyridine 12 ml, next under room temperature, after blowing 10 min hydrogen sulfide gas, 24 hours it left in this solution including triethylamine 1.2 ml. From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, melted residue in ethyl acetate, washed with 2N potassium hydrogen sulfate, and saturated saline after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum, 576 mg it acquired the 2-((the (t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl) methyl) with 6-thio carbamoyl naphthalene (thio carbamoyl body) as yellow solid. It melted this thio carbamoyl body 558 mg in acetone 16 ml, after 35 min heating and refluxing making this including iodomethane 1.2 ml (19 mmol), from reaction mixture it removed low boiling substance under the vacuum, 725 mg it acquired 2-((the (t-butoxycarbonyl methoxy piperidino) carbonyl) methyl) with 6-imino methylthio methyl naphthalene (thio imide body) as yellow solid. 3.5 hours heating and refluxing it made thio imide body 712 mg which is acquired including methanol 11 ml and ammonium acetate 142 mg (1.84 mmol). From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform: methanol = 92:8 to 80:20), 586 mg (85%) it acquired compound (34) which is a amidino body which corresponds with the iodide hydrogen acid salt as faint yellow solid.

[0140] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 9.37 (bs, 4H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (d, J=2.3 Hz, 2H), 3.90-3.65 (m, 2H), 3.60-3.00 (m, 3H), 1.74 (br, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (br, 2H)

[0141] Working Example 4

2-amidino-6-(((4-carboxy methoxy piperidino) carbonyl) methyl) naphthalene (compound (33))

It melted compound (34) 562 mg (1.02 mmol) in methylene chloride 40 ml, to this solution 3.5 hours it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 11.5 ml (0.149 mol). From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with RP-18 column chromatography (methanol: water = 90:10), 523 mg (quantitative) it acquired compound (33) with trifluoroacetate as yellow solid.

[0142] ¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) TMS: 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J

^1H -NMR (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1H), 7.56 (d, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (d, J=11.3Hz), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 2H)

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 171.8, 168.2, 165.8, 158.5 (q, J=33Hz, Fとカップリング), 137.3, 135.0, 130.3, 129.4, 129.1, 128.8, 128.2, 127.2, 125.0, 123.7, 74.2, 64.8, 42.8, 39.7, 38.7, 31.1, 30.4

IR (KBr): 3250, 3050, 1660, 1510, 1430, 1180, 1125 cm^{-1}

[0143] 実施例 5

4-アミノシクロヘキシル酢酸 t-ブチル

4-アミノシクロヘキサノール 25.0 g (217 mmol) をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、この溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 約 10 を維持しながら、塩化ベンジルオキシカルボニル 40.3 ml (282 mmol) を氷冷下に 45 分間で滴下し、このあと室温で 3 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え有機層を取り、これを飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノールを無色結晶として 32.7 g (61%) 得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.33 (m, 5H), 7.15 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.00 - 1.60 (m, 4H), 1.40 - 1.00 (m, 4H)

IR (KBr): 3600 - 3100, 2900, 1680, 1520 cm^{-1}

[0144] オキサリクロリド 12.0 ml (132 mmol) を塩化メチレン 300 ml に溶解し、この溶液に、塩化メチレン 60 ml にジメチルスルホキシド 20.5 ml (265 mmol) を溶解した溶液を -60°C で加え、15 分間撹拌した。次に、4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール 30.0 g (120 mmol) に塩化メチレン 100 ml およびジメチルスルホキシド 60 ml を加えて得た混合液を同温度で滴下し 15 分間撹拌し、さらにトリエチルアミン 84.2 ml (602 mmol) を加えたのち、室温にもどし 3 時間撹拌した。反応液に水 400 ml を加え有機層を取り、さらに塩化メチレン 500 ml で抽出し、抽出液を先の有機層と合わせて飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、

8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (d, J=11.3 Hz), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 2H)

^{13}C -nmr (125 MHz, DMSO- d_6) TMS: 171.8, 168.2, 165.8, 158.5 (q, J=33 Hz, F coupling), 137.3, 135.0, 130.3, 129.4, 129.1, 128.8, 128.2, 127.2, 125.0, 123.7, 74.2, 64.8, 42.8, 39.7, 38.7, 31.1, 30.4

IR (KBr): 3250, 3050, 1660, 1510, 1430, 1180, 1125 cm^{-1}

[0143] Working Example 5

4-amino cyclohexyl acetic acid t-butyl

While melting 4-amino cyclohexanol 25.0g (217 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml, maintaining pH approximately 10 in this solution including 1N sodium hydroxide water solution, it dripped the benzyloxycarbonyl chloride 40.3 ml (282 mmol) to under ice cooling with 45 min, 3 hours agitated with room temperature after this. You took organic layer in reaction mixture including ethyl acetate, this washed with the saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate you removed the low boiling substance under vacuum. recrystallization it did residue which is acquired from mixed solvent of ethanol and diethyl ether, 32.7g (61%) it acquired with 4-(N-benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanol as the colorless crystal.

^1H -nmr (CDCl_3) TMS: 7.33 (m, 5H), 7.15 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.00 - 1.60 (m, 4H), 1.40 - 1.00 (m, 4H)

IR (KBr): 3600 - 3100, 2900, 1680, 1520 cm^{-1}

[0144] It melted oxalyl chloride 12.0 ml (132 mmol) in methylene chloride 300 ml, to this solution, it added solution which melts dimethyl sulfoxide 20.5 ml (265 mmol) in methylene chloride 60 ml with -60°C, 15 min agitated. Next, in 4-(N-benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanol 30.0g (120 mmol) it dripped mixed solution which is acquired including the methylene chloride 100 ml and dimethyl sulfoxide 60 ml with same temperature and 15 min agitated, furthermore after adding triethylamine 84.2 ml (602 mmol), it reset to room temperature and the 3 hours agitated. You took organic layer in reaction mixture including water 400 ml, furthermore extracted with methylene chloride 500 ml, in combination with extracted liquid to organic layer ahead, you washed with saturated saline, and water after drying with the anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum.

4 - (N - benzylloxycarbonyl amino) cyclohexanone as a colorless crystal and 21.8 g (73 %) was obtained.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.20 - 4.95 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H)

IR (KBr): 3600 - 3100, 2900, 1710, 1680, 1520 cm^{-1}

[0145] Sodium hydride (60 %) 1.96 g (49.0 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml was added to a solution of diethyl phosphonoacetic acid t-butyl 11.8 g (44.5 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml with ice cooling 30 min. The reaction mixture was then to room temperature and 30 min agitated. Ice cooling it did reaction mixture next, again it dripped solution which melts 4 - (N - benzylloxycarbonyl amino) cyclohexanone 10.0 g (40.5 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml with 10 min, after that 1 hour agitated with room temperature. It concentrated reaction mixture under vacuum, melted residue in the ethyl acetate, washed with saturated saline and water after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum. It refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate = 10:1 to 5:1), the 16.0 g (quantitative) it acquired with 4 - (N - benzylloxycarbonyl amino) cyclohexylidene acetic acid t-butyl as colorless solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.50 - 7.30 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 - 1.30 (m, 8H), 1.47 (s, 9H)

IR (KBr): 3300, 2900, 1710, 1680, 1640, 1540 cm^{-1}

[0146] 4 - (N - benzylloxycarbonyl amino) cyclohexylidene acetic acid t-butyl 8.0 g (23 mmol) in methanol 300 ml was added to a solution of 10 % palladium-carbon 800 mg and water atmosphere, room temperature 20 hours agitated. The reaction mixture was filtered, the filtrate was removed low boiling substance under vacuum, recrystallization it did solid which is acquired from the mixed solvent of chloroform and n-hexane, 1.68 g (35 %) it acquired with the trans isomer of 4 - amino cyclohexyl acetic acid t-butyl as colorless crystal. In addition from mother liquor it removed it refined 2.85 g (58 %) it acquired with cis isomer as light brown oily low boiling substance under vacuum, the residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform: methanol = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) trans isomer δ_{TMS} : 3.10 (m, 1H), 2.18 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 2H), 2.10 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.87 (d,

recrystallization it did solid which is acquired from mixed solvent of ethyl acetate and n-hexane, 21.8 g (73 %) it acquired with 4 - (N - benzylloxycarbonyl amino) cyclohexanone as the colorless crystal.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.20 - 4.95 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 4H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H)

IR (KBr): 3600 - 3100, 2900, 1710, 1680, 1520 cm^{-1}

[0145] Suspension doing sodium hydride (60 %) 1.96 g (49.0 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml, in this, it dripped the solution which melts diethyl phosphonoacetic acid t-butyl 11.8 g (44.5 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml with ice cooling 30 min. The reaction mixture was then to room temperature and 30 min agitated. Ice cooling it did reaction mixture next, again it dripped solution which melts 4 - (N - benzylloxycarbonyl amino) cyclohexanone 10.0 g (40.5 mmol) in tetrahydrofuran 100 ml with 10 min, after that 1 hour agitated with room temperature. It concentrated reaction mixture under vacuum, melted residue in the ethyl acetate, washed with saturated saline and water after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum. It refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate = 10:1 to 5:1), the 16.0 g (quantitative) it acquired with 4 - (N - benzylloxycarbonyl amino) cyclohexylidene acetic acid t-butyl as colorless solid.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 7.50 - 7.30 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.40 - 1.30 (m, 8H), 1.47 (s, 9H)

IR (KBr): 3300, 2900, 1710, 1680, 1640, 1540 cm^{-1}

[0146] It melted 4 - (N - benzylloxycarbonyl amino) cyclohexylidene acetic acid t-butyl 8.0 g (23 mmol) in methanol 300 ml, to this solution under hydrogen atmosphere, the 20 hour it agitated with room temperature including 10 % palladium-carbon 800 mg. After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under the vacuum, recrystallization it did solid which is acquired from the mixed solvent of chloroform and n-hexane, 1.68 g (35 %) it acquired with the trans isomer of 4 - amino cyclohexyl acetic acid t-butyl as colorless crystal. In addition from mother liquor it removed it refined 2.85 g (58 %) it acquired with cis isomer as light brown oily low boiling substance under vacuum, the residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform: methanol = 1:1).

$^1\text{H-nmr}$ (500 MHz, CDCl_3) trans isomer TMS: 3.10 (m, 1H), 2.18 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 2H), 2.10 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.87 (d,

d, J=7.0 Hz, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.58 (dq, J=12.5, 3.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.05 (dq, J=12.5, 2.1 Hz, 2H)

IR (KBr): 3400, 3000, 1720, 1600, 1370 cm⁻¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) シス体 δ_{TMS}: 2.96 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.18 (d, J=7.4 Hz, 2H), 2.08 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.11 (dq, J=14.0, 3.0 Hz, 2H), 1.02 (dq, J=12.0, 2.3 Hz, 2H)

IR (neat): 2900, 1720, 1450, 1370 cm⁻¹

[0147] 実施例 6

2-アミノ-6-[[(4-tert-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl] methyl] naphthalene [化合物 (38)]

6-シアノ-2-ナフチル酢酸 241 mg (1.14 mmol), 2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 205 mg (1.17 mmol) および塩化メチレン 6 ml の混合液に氷冷下、N-メチルモルホリン 0.13 ml (1.2 mmol) を加えそのまま 3 時間撹拌した。この反応混合液に、トランス-4-アミノシクロヘキシル酢酸 tert-butyl 243 mg (1.14 mmol) および N-メチルモルホリン 0.13 ml (1.2 mmol) を塩化メチレン 4.5 ml に溶解した溶液を 0~4℃ で滴下し、そのあと室温で 18 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、0.2 N 塩酸、飽和食塩水、5% 重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 4:1) により精製し、2-シアノ-6-[[(4-tert-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl] methyl] naphthalene (トランス: シス = 78:22) を無色固体として 358 mg (77%) 得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) トランス体 δ_{TMS}: 8.21 (s, 1H), 7.90-7.84 (2H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.08 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.7-1.6 (1H), 1.42 (s, 9H), 1.15-0.95 (m, 4H)

MS (EI): 406 (M⁺), 350

[0148] 2-[[(4-tert-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl] methyl]-6-シアノナフタレンから化合物 (38) への変換は、実施例 3 と同様の方法で行なった。すなわち、原料の 6-

2H), 1.75 (m, 1H), 1.05 (dq, J=12.5, 3.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.05 (dq, J=12.5, 2.1 Hz, 2H)

IR (KBr): 3400, 3000, 1720, 1600, 1370 cm⁻¹

¹H-nmr (500 MHz, CDCl₃) cis isomer TMS: 2.96 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.18 (d, J=7.4 Hz, 2H), 2.08 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.75 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.11 (dq, J=14.0, 3.0 Hz, 2H), 1.02 (dq, J=12.0, 2.3 Hz, 2H)

IR (neat): 2900, 1720, 1450, 1370 cm⁻¹

[0147] Working Example 6

2-amidino-6-(((4-tert-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl) methyl) naphthalene (compound (38))

6-cyano-2-naphthylacetic acid 241 mg (1.14 mmol), 3 hours it agitated that way to 2-chloro-4,6-di methoxy-1,3,5-triazine 205 mg (1.17 mmol) and mixed solution of methylene chloride 6 ml including under ice cooling and the N-methylmorpholine 0.13 ml (1.2 mmol). In this reaction mixture, it dripped trans-4-amino cyclohexyl acetic acid t-butyl 243 mg (1.14 mmol) and solution which melts the N-methylmorpholine 0.13 ml (1.2 mmol) in methylene chloride 4.5 ml with 0 to 4°C, after that 18-hour agitated with room temperature. It diluted reaction mixture with ethyl acetate, washed with 0.2N hydrochloric acid, saturated saline, the 5% sodium bicarbonate water and saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed the low boiling substance under vacuum. It refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform: ethyl acetate = 4:1), the 358 mg (77%) it acquired 2-cyano-6-(((the (4-tert-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl) methyl) with the naphthalene (trans: cis = 78:22) as colorless solid.

¹H-nmr (500 MHz, CDCl₃) trans isomer TMS: 8.21 (s, 1H), 7.90-7.84 (2H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.08 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.7-1.6 (1H), 1.42 (s, 9H), 1.15-0.95 (m, 4H)

MS (EI): 406 (M⁺), 350

[0148] 2-(((the (4-tert-butoxycarbonyl methyl cyclohexyl) amino carbonyl) methyl) it converted to compound (38) from the 6-cyano naphthalene, with method which is similar to Working Example 3. 6-cyano compound 327 mg (0.805

シアノ体 3.27 mg (0.805 mmol) トリエチルアミン 0.8 ml およびピリジン 8 ml の混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。このチオカルバモイル体をアセトン 10 ml 中でヨードメタン 0.75 ml (12 mmol) と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。このチオイミダート体をメタノール 6.5 ml 中で酢酸アンモニウム 87 mg (1.1 mmol) と反応させ、対応するアミジノ体である化合物 (38) (トランス : シス = 75 : 25) をよう化水素酸塩で淡黄色固体として 355 mg (85%) 得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) トランス体 δ_{TMS}: 9.30 (bs, 4H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (m), 2.07 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (2H), 1.73 - 1.63 (2H), 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 2H)

【0149】実施例 7

2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシメチルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メチル] ナフタレン [化合物 (37)]

化合物 (38) のよう化水素酸塩 334 mg (0.606 mmol) を塩化メチレン 24 ml に溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸 6.8 ml (88 mmol) 加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を RP-18 カラムクロマトグラフィー (メタノール : 水 = 70 : 30) により精製し、化合物 (37) (トランス : シス = 73 : 27) をトリフルオロ酢酸塩で褐色固体として 291 mg (定量的) 得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) トランス体 δ_{TMS}: 9.43 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (m), 2.09 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (2H), 1.75 - 1.65 (2H), 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 0.95 (m, 2H)

【0150】実施例 8

6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸

6-シアノ-2-ナフトール 2.17 g (12.8 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、この溶液にプロモ酢酸メチル 1.45 ml (15.3 mmol) および炭酸カリウム 2.66 g (19.2 mmol) を加え、60 °C で 2 時間撹拌した。反応液を室温にもどし、こ

mmol) of namely, the starting material, reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of the triethylamine 0.8 ml and pyridine 8 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds. This thio carbamoyl body reacting with iodomethane 0.75 ml (12 mmol) in acetone 10 ml, it acquired the thio imidate body which corresponds. This thio imidate body reacting with ammonium acetate 87 mg (1.1 mmol) in methanol 6.5 ml, 355 mg (85%) it acquired compound (38) (trans : cis = 75:25) which is a amidino body which corresponds with the iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) trans isomer TMS : 9.30 (bs, 4H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (m), 2.07 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.85- 1.75 (2H), 1.73- 1.63 (2H), 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.25- 1.12 (m, 2H), 1.05- 0.95 (m, 2H)

[0149] Working Example 7

2 - amidino - 6 - (((4 - carboxymethyl cyclohexyl) amino carbonyl) methyl) naphthalene (compound (37))

It melted iodide hydrogen acid salt 334 mg (0.606 mmol) of compound (38) in methylene chloride 24 ml, trifluoroacetic acid 6.8 ml (88 mmol) added to this solution, 3 hours agitated with room temperature. From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with RP-18 column chromatography (methanol:water = 70:30), 291 mg (quantitative) it acquired compound (37) (trans : cis = 73:27) with trifluoroacetate as brown solid.

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) trans isomer TMS : 9.43 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (m), 2.09 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.85- 1.75 (2H), 1.75- 1.65 (2H), 1.60 (m, 1H), 1.27- 1.12 (m, 2H), 1.08- 0.95 (m, 2H)

[0150] Working Example 8

6 - cyano - 2 - naphthoxy acetic acid

It melted 6 - cyano - 2 - naphthol 2.17 g (12.8 mmol) in N,N-dimethylformamide 50 ml, to this solution 2 hours it agitated with 60 °C including methyl bromoacetate 1.45 ml (15.3 mmol) and potassium carbonate 2.66 g (19.2 mmol). You reset reaction mixture to room temperature, this poured to

れを水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去し、6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸メチルを無色固体として2.88g(93%)得た。

[0151] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.15 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, $J=9.0$, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

[0152] 6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸メチル 2.81g (11.7 mmol) をエタノール 50 ml に溶解し、この溶液に氷冷下 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 14 ml を加え、このあと室温にもどして 1 時間攪拌した。この反応液に 1 N 塩酸を加えて酸性 (pH 2~3) とし、析出した固体を濾取し、6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸を無色固体として 2.49g (94%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.43 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.29 (s, 2H)

IR (KBr): 3400, 2210, 1615, 1260, 1225 cm^{-1}
mp >300 $^{\circ}\text{C}$

[0153] 実施例 9

4-ピペリジル酢酸メチル

4-ピペリドン塩酸塩 50.6g (373 mmol) にテトラヒドロフラン 200 ml を加え、次いで水酸化ナトリウム 14.9g (373 mmol) を水 100 ml に溶解した溶液を加えた。この溶液に、塩化ベンジルオキシカルボニル 54 ml (378 mmol) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解した溶液、および水酸化ナトリウム 14.9g (373 mmol) を水 100 ml に溶解した溶液を氷冷下に同時に 30 分間かけて滴下し、そのあと室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去して、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン を淡黄色油状として 77.4g (89%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.38 - 7.36 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J=6.1$ Hz, 4H)

[0154] N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン 4.52g (19.4 mmol) およびジメチルホス

underwater, extracted with ethyl acetate, washed extracted liquid with sodium bicarbonate-saturated water, water and the saturated saline. After drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum, the 2.88g(93%) it acquired with 6-cyano-2-naphthoxy methyl acetate as colorless solid.

[0151] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 8.15 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=9.0$, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)

[0152] It melted 6-cyano-2-naphthoxy methyl acetate 2.81g(11.7 mmol) in ethanol 50 ml, it reset to room temperature after this in this solution including under ice cooling 1N sodium hydroxide water solution 14 ml, 1 hour agitated. It made acidity (pH 2 to 3) in this reaction mixture including 1N hydrochloric acid, it filtered the solid which was precipitated, 2.49g(94%) it acquired with 6-cyano-2-naphthoxy acetic acid as colorless solid. $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS: 8.43 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.29 (s, 2H)

IR (KBr): 3400, 2210, 1615, 1260, 1225 cm^{-1}

Mp >300 $^{\circ}\text{C}$

[0153] Working Example 9

4-bipyridyl methyl acetate

Solution which next melts sodium hydroxide 14.9g(373 mmol) in water 100 ml including the tetrahydrofuran 200 ml, was added to 4-piperidone hydrochloride 50.6g(373 mmol). In this solution, 30 min applying solution which melts benzyloxycarbonyl chloride 54 ml (378 mmol) in the tetrahydrofuran 30 ml, and solution which melts sodium hydroxide 14.9g(373 mmol) in water 100 ml simultaneously on under ice cooling, it dripped, after that 2.5 hours agitated with room temperature. It extracted reaction mixture with ethyl acetate, washed extracted liquid with the saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, removing low boiling substance under vacuum, 77.4g(89%) it acquired with N-benzyloxycarbonyl-4-piperidone as the pale yellow oily.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 7.38-7.36 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 3.78 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J=6.1$ Hz, 4H)

[0154] It melted N-benzyloxycarbonyl-4-piperidone 4.52g(19.4 mmol) and dimethyl phosphono methyl acetate 3.2 ml

ホノ酢酸メチル 3.2 ml (20 mmol) ベンゼン 50 ml に溶解し、この溶液にナトリウム 1.24 g (53.9 mmol) をメタノール 13 ml に溶解したナトリウムメトキシド溶液を氷冷下に加え、そのあと室温で 3.5 時間攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、残液を酢酸エチルで抽出し、抽出液は飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジリデン酢酸メチルを淡黄色油状として 3.6 g (65%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 7.38 - 7.33 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (dd, J=11.0, 4.8 Hz, 4H), 2.96 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.30 (t, J=5.5 Hz, 2H)

【0155】 N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジリデン酢酸メチル 1.54 g (5.32 mmol) をメタノール 100 ml に溶解し、この溶液に 10% パラジウム炭素 1.32 g を加え、水素雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-ピペリジリデン酢酸メチルをペースト状として 730 mg (87%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 3.58 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.14 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.53 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.02 (ddd, J=24.0, 12.0, 4.0 Hz, 2H)

【0156】 実施例 10

2-アミジノ-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (9)]

6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸 834 mg (3.67 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、この溶液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 704 mg (3.67 mmol) および 4-ピペリジリデン酢酸メチル 577 mg (3.67 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 5 ~ 1 : 9) により精製し、2-シアノ-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレンを無色固体として 448 mg (33%) 得た。

【0157】 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ_{TMS} : 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.80

(20 mmol) in benzene ml, after that the 3.5 hours it agitated with room temperature sodium methoxide solution which melts sodium 1.24g (53.9 mmol) in methanol 13 ml in this solution in addition to under ice cooling. It concentrated this reaction mixture under vacuum, extracted residual liquid with the ethyl acetate, washed extracted liquid with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to 2 : 1), the 3.64g (65%) it acquired with N-benzyloxycarbonyl - 4-piperidyl methyl acetate as the pale yellow oily.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS : 7.38- 7.33 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (dd, J=11.0, 4.8 Hz, 4H), 2.96 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.30 (t, J=5.5 Hz, 2H)

[0155] It melted N - benzyloxycarbonyl 4-piperidyl methyl acetate 1.54g (5.32 mmol) in methanol 100 ml, to this solution under hydrogen atmosphere, 20 hour it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.32g. After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under the vacuum, 730 mg (87%) it acquired with 4 - bipyridyl methyl acetate as paste.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS : 3.58 (s, 3H), 2.91- 2.85 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.14 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.53 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.02 (ddd, J=24.0, 12.0, 4.0 Hz, 2H)

[0156] Working Example 10

2 - amidino - 6 - (((4 - methoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (9))

It melted 6 - cyano - 2 - naphthoxy acetic acid 834 mg (3.67 mmol) in N,N-dimethylformamide 15 ml, to this solution 16 hours it agitated with room temperature including 1 - (3-diethylamino propyl) - 3 - ethyl carbodiimide hydrochloride 704 mg (3.67 mmol) and 4 - bipyridyl methyl acetate 577 mg (3.67 mmol). You poured reaction mixture to under water, extracted with ethyl acetate, washed the extracted liquid with saturated saline, and water after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 5:5 to 1:9), the 448 mg (33%) it acquired 2 - cyano - 6 - ((the (4 - methoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl) methoxy) with the naphthalene as colorless solid.

[0157] $^1\text{H-nmr}$ (500 MHz, CDCl_3) TMS : 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H)

(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (td, J=12.7, 1.7 Hz, 1H), 2.67 (td, 1H, J=12.7, 2.4 Hz, 1H), 2.24 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H)

【0158】2-シアノ-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレンから化合物 (9) への変換は、実施例 3 と同様の方法で行なった。すなわち、原料の 2-シアノ体 448 mg (1.22 mmol)、トリエチルアミン 2 ml およびピリジン 14 ml の混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。このチオカルバモイル体をアセトン 10 ml 中でヨードメタン 1.0 ml (16 mmol) と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。このチオイミダート体をメタノール 5 ml 中で酢酸アンモニウム 500 mg (6.49 mmol) と反応させ、対応するアミジノ体である化合物 (9) を酢酸塩で褐色固体として 128 mg (21 %) 得た。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液は塩化メチレン：メタノール = 9 : 1 ~ 7 : 3 を用いた。

【0159】¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 10.26 - 8.90 (br, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.67 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H)

【0160】実施例 11

2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシメチルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (8)]

化合物 (9) の酢酸塩 86 mg (0.17 mmol) にエタノール 5 ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.87 ml (0.87 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。この反応液にトシル酸一水和物を加えて中和し、析出した固体を水とエタノールの混合溶媒から再結晶し、化合物 (8) をトシル酸塩で黄色結晶として 29 mg (38 %) 得た。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 12.09 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.10

Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (td, J=12.7, 1.7 Hz, 1H), 2.67 (td, 1H, J=12.7, 2.4 Hz, 1H), 2.24 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H)

[0158] 2-cyano-6-((the (4-methoxycarbonyl methyl piperidino) carbonyl) methoxy) it converted to the compound (9) from naphthalene, with method which is similar to Working Example 3. 2-cyano compound 448 mg (1.22 mmol) of namely, starting material, reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of the triethylamine 2 ml and pyridine 14 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds. This thio carbamoyl body reacting with iodomethane 1.0 ml (16 mmol) in acetone 10 ml, it acquired the thio imidate body which corresponds. This thio imidate body reacting with ammonium acetate 500 mg (6.49 mmol) in methanol 5 ml, 128 mg (21 %) it acquired compound (9) which is a amidino body which corresponds with the acetate as brown solid. Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used methylene chloride : methanol = 9 : 1 to 7:3.

[0159] ¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) TMS : 10.26- 8.90 (br, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.30 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.67 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.00- 1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.74- 1.67 (m, 2H), 1.29- 1.24 (m, 1H), 1.08- 1.02 (m, 1H)

[0160] Working Example 11

2-amidino-6-(((4-carboxymethyl piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (8))

To acetate 86 mg (0.17 mmol) of compound (9) 1 hour it agitated with room temperature including ethanol 5 ml and 1N sodium hydroxide water solution 0.87 ml (0.87 mmol). It neutralized in this reaction mixture including tosyl acid monohydrate, recrystallization it did the solid which was precipitated from mixed solvent of water and the ethanol, 29 mg (38 %) it acquired compound (8) with tosylate as yellow crystal.

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) TMS : 12.09 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.10

¹H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.09 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.64 (t, J=13.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 1.5H), 2.18 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 1H)

【0161】実施例12

2-アミジノ-6-[[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (2)]

約-15°Cに冷却したメタノール10 mlに塩化チオニル 2.6 ml (36 mmol) を滴下し、次いで4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 1.37 g (9.57 mmol) を徐々に加え、そのあと室温にもどし3日間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、4-アミノシクロヘキシルカルボン酸メチルを塩酸塩で無色固体として1.69 g (91%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.30 - 8.00 (bs, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.10 - 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 0.6H), 2.25 (m, 0.4H), 2.12 - 1.35 (m, 8H)

【0162】6-シアノ-2-ナフトキシ酢酸 603 mg (2.65 mmol) を塩化メチレン10 mlに溶解し、この溶液に2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 490 mg (2.65 mmol) およびN-メチルモルホリン 0.31 ml (2.7 mmol) を氷冷下に加え、そのまま3時間撹拌した。この反応液に、4-アミノシクロヘキシルカルボン酸メチル塩酸塩 513 mg (2.7 mmol) およびN-メチルモルホリン 0.31 ml (2.7 mmol) を塩化メチレン10 mlに溶解した溶液を氷冷下に加え、このあと室温にもどし、これを20時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮したのち、酢酸エチルで希釈し、0.2 N塩酸、飽和食塩水および水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し、2-シアノ-6-[[(4-メトキシカルボニルシクロヘキシル) アミノカルボニル] メトキシ] ナフタレンを無色固体として687 mg (71%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.62 - 6.30 (dx2, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.13 - 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.10 (m, 8H)

(d, J=8.0 Hz, 1H), (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.09 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.64 (t, J=13.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 1.5H), 2.18 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H)

[0161] Working Example 12

2-amidino-6-(((4-methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (2))

Approximately, it dripped thionyl chloride 2.6 ml (36 mmol) to methanol 10 ml which was cooled in the -15 °C, added 4-amino cyclohexanecarboxylic acid 1.37g(9.57 mmol) next, gradually after that reset to the room temperature and 3-day period agitated. It concentrated reaction mixture under vacuum, it filtered solid which was precipitated, washed with diethyl ether, 1.69g(91%) it acquired the 4-amino cyclohexyl carboxylic acid methyl with hydrochloride as colorless solid. ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 8.30-8.00 (bs, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.10-2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 0.6H), 2.25 (m, 0.4H), 2.12-1.35 (m, 8H)

[0162] It melted 6-cyano-2-naphthoxy acetic acid 603 mg (2.65 mmol) in methylene chloride 10 ml, 3 hours it agitated that way to this solution 2-chloro-4,6-di methoxy-1,3,5-triazine 490 mg (2.65 mmol) and N-methylmorpholine 0.31 ml (2.7 mmol) in addition to under ice cooling. In this reaction mixture, you reset to room temperature after this solution which melts the 4-amino cyclohexyl carboxylic acid methyl hydrochloride 513 mg (2.7 mmol) and N-methylmorpholine 0.31 ml (2.7 mmol) in methylene chloride 10 ml in addition to under ice cooling, the 20 hour agitated this. After concentrating reaction mixture under vacuum, it diluted with the ethyl acetate, washed with 0.2N hydrochloric acid, saturated saline and water. After drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate = 1:1), the 687 mg (71%) it acquired 2-cyano-6-(((the (4-methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl) methoxy) with the naphthalene as colorless solid.

¹H-nmr (CDCl₃) TMS: 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.62-6.30 (dx2, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.13-3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.60-2.20 (m, 1H), 2.05-1.10 (m, 8H)

【0163】2-シアノ-6-((4-メトキシカルボニルシクロヘキシル)アミノカルボニル)メトキシナフタレンから化合物(2)への変換は、実施例3と同様に行なった。すなわち、原料の2-シアノ体683mg (1.86mmol)をトリエチルアミン2mlおよびピリジン20mlの混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。このチオカルバモイル体をアセトン15ml中でヨードメタン1.5ml (24mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。このチオイミダート体をメタノール10ml中で酢酸アンモニウム108mg (1.40mmol)と反応させ、対応するアミジノ体である化合物(2)をよう化水素酸塩で黄色固体として219mg (23%)得た。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液は塩化メチレン：メタノール=19：1～9：1を用いた。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.10 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.66, 4.64 (each s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.95-1.25 (m, 8H)

【0164】実施例13

2-アミジノ-6-(((4-カルボキシシクロヘキシル)アミノカルボニル)メトキシ)ナフタレン〔化合物(1)〕

化合物(2)218mg (0.426mmol)にエタノール10mlおよび1N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温で1時間撹拌した。この反応液に1N塩酸を加えて酸性(pH2～3)とし、減圧下にエタノールを留去した。ここで析出した結晶を濾取し、少量の水で洗浄して、化合物(1)を塩酸塩で無色固体として67mg (39%)得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 12.10 (bs, 1H), 9.42 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (m, 4H)

【0165】実施例14

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸

6-ブromo-2-ナフトアルデヒド2.00g (8.51mmol)に2-メチル-2-ブテン9.0ml (85mmol)およびt-ブタノール50mlを加えた。この混合溶液に、亜塩素酸ナトリウム(85%)1.16g (10.9mmol)およびリン酸二水素ナトリウム二水和物1.08g (6.92mmol)を水8.6mlに溶解した溶液を室温で滴下し、そのあと1日撹拌した。反応液に6N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性としたのち、水12

[0163] 2-cyano-6-((4-methoxycarbonyl cyclohexyl) amino carbonyl) methoxy) it converted to the compound (2) from naphthalene, in same way as Working Example 3. 2-cyano compound 683 mg (1.86 mmol) of namely, starting material reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of triethylamine 2 ml and pyridine 20 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds. This thio carbamoyl body reacting with iodomethane 1.5 ml (24 mmol) in acetone 15 ml, it acquired the thio imidate body which corresponds. This thio imidate body reacting with ammonium acetate 108 mg (1.40 mmol) in methanol 10 ml, 219 mg (23 %) it acquired compound (2) which is a amidino body which corresponds with the iodide hydrogen acid salt as yellow solid. Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used methylene chloride : methanol = 19 : 1 to 9 : 1.

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) TMS : 9.10 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 4.66, 4.64 (each s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.95-1.25 (m, 8H)

[0164] Working Example 13

2-amidino-6-(((4-carboxy cyclohexyl) amino carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (1))

To compound (2) 218 mg (0.426 mmol) 1 hour it agitated with room temperature including ethanol 10 ml and 1N sodium hydroxide water solution 5 ml. It made acidity (pH 2 to 3) in this reaction mixture including 1N hydrochloric acid, removed ethanol under vacuum. It filtered crystal which was precipitated here, washed with the water of trace, 67 mg (39 %) it acquired compound (1) with hydrochloride as the colorless solid.

¹H-nmr (500 MHz, DMSO-d₆) TMS : 12.10 (bs, 1H), 9.42 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (m, 4H)

[0165] Working Example 14

6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid

2-methyl-2-butene 9.0 ml (85 mmol) and t-butanol 50 ml were added to 6-bromo-2-naphthaldehyde 2.00g (8.51 mmol). In this mixed solution, it dripped solution which melts chlorous acid sodium (85 %) 1.16g (10.9 mmol) and the sodium dihydrogen phosphate dihydrate 1.08g (6.92 mmol) in water 8.6 ml with room temperature, after that 1 day agitated. In reaction mixture after making alkalinity including 6N sodium hydroxide water solution, you washed with diethyl ether

0 mlを加え、ジエチルエーテルで洗った。水層を濃塩酸で酸性 (pH 1~2) とし、析出した固体を濾取し、6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸を無色固体として1.48 g (69%) 得た。

【0166】6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸1.00 g (3.98 mmol) にジエチルエーテルを15 ml 加え、この混合液にベンジルアルコール908 mg (8.40 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン49 mg (0.40 mmol) を加え、次いでジシクロヘキシルカルボジイミド908 mg (4.40 mmol) を加え、室温で42時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジルを無色結晶として620 mg (45%) 得た。

【0167】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.61 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.6-7.2 (m, 5H), 5.44 (s, 2H)

【0168】6-ブロモ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジル600 mg (1.76 mmol) に1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン1.8 mlを加え、次いでシアン化第一銅220 mg (2.46 mmol) を加え、150°Cで8時間攪拌した。反応液を室温にもどし、これを酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。この抽出液と先の酢酸エチル層とを合わせて飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) により精製し、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジルを無色固体として210 mg (42%) 得た。

【0169】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.6-7.2 (m, 5H), 5.46 (s, 2H)

【0170】6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸ベンジル210 mg (0.73 mmol) をテトラヒドロフラン2 mlに溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素21 mgを加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。この反応液に0.5N水酸化リチウム水溶液1.5 mlを加え、析出物を溶解させたのち濾過し、濾紙上のパラジウム炭素を0.5N水酸化リチウム水溶液で洗浄し、濾液と洗浄液を合わせ、これを減圧下に濃縮したのち、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性 (pH 1~

including water 120) It designated water layer as acidity (pH 1 to 2) with concentrated hydrochloric acid, it filtered the solid which was precipitated, 1.48g (69%) it acquired with 6-bromo-2-naphthalenecarboxylic acid as colorless solid.

[0166] 15 ml it added diethyl ether to 6-bromo-2-naphthalenecarboxylic acid 1.00g (3.98 mmol), to this mixed solution the 42 hours it agitated with room temperature including benzyl alcohol 908 mg (8.40 mmol) and 4-di methylamino pyridine 49 mg (0.40 mmol), including dicyclohexyl carbodiimide 908 mg (4.40 mmol) next. reaction mixture was filtered, from filtrate low boiling substance was removed under the vacuum. recrystallization it did residue which is acquired from mixed solvent of ethyl acetate and n-hexane, 620 mg (45%) it acquired with 6-bromo-2-naphthalenecarboxylic acid benzyl as colorless crystal.

[0167] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 8.61 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.6-7.2 (m, 5H), 5.44 (s, 2H)

[0168] To 6-bromo-2-naphthalenecarboxylic acid benzyl 600 mg (1.76 mmol) 8-hour it agitated with 150 °C including the 1,3-di methyl-2-imidazolidinone 1.8 ml, including cuprous cyanide 220 mg (2.46 mmol) next. You resealed reaction mixture to room temperature, diluted this with ethyl acetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water, extracted water layer with ethyl acetate. This extracted liquid and ethyl acetate layer ahead together you washed with saturated saline, and the water after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under the vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate =5:1), the 210 mg (42%) it acquired with 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid benzyl as colorless solid.

[0169] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.6-7.2 (m, 5H), 5.46 (s, 2H)

[0170] It melted 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid benzyl 210 mg (0.73 mmol) in tetrahydrofuran 2 ml, to this solution under the hydrogen atmosphere, 4 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 21 mg. After melting precipitate in this reaction mixture including 0.5N lithium hydroxide aqueous solution 1.5 ml, it filtered, washed palladium-carbon on filter paper with 0.5N lithium hydroxide aqueous solution, adjusted the filtrate and wash liquid, after concentrating this under vacuum, it washed with diethyl ether.

2) とし、析出した固体を濾取し、シアノー 2-ナフタレンカルボン酸を無色粉末として 100 mg (69 %) 得た。

【0171】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1H)

【0172】 実施例 15

4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル

4-ニトロフェノール 13.9 g (100 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、この溶液にブromo酢酸 t-ブチル 29.3 g (150 mmol) および炭酸カリウム 27.6 g (200 mmol) を加え、70 °C で 4 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル 100 ml で希釈し、これを水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。この抽出液と先の有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製し、さらに酢酸エチルと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、4-ニトロフェノキシ酢酸 t-ブチルを淡黄色結晶として 21.8 g (86 %) 得た。

【0173】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.21 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

IR (KBr): 1740, 1590, 1500, 1330, 1240, 1160 cm^{-1}

【0174】 4-ニトロフェノキシ酢酸 t-ブチル 19.3 g (76.0 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、この溶液に 10 % パラジウム炭素 1.0 g を加え、水素雰囲気下、室温で 18 時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチルを淡褐色油状として 16.8 g (99 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 6.62 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

IR (neat): 3350, 2950, 1740, 1510, 1220, 1150 cm^{-1}

【0175】 実施例 16

2-アミジノ-6-〔4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル〕ナフタレン〔化合物 (27)〕

It made acidity (pH 2) in water layer including concentrated hydrochloric acid, it filtered the solid which was precipitated, 100 mg (69 %) it acquired with 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid as colorless powder.

[0171] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 8.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.6 Hz, 1H)

[0172] Working Example 15

4-aminophenoxy acetic acid t-butyl

It melted 4-nitro phenol 13.9g(100 mmol) in N,N-dimethylformamide 20 ml, to this solution 4 hours it agitated with 70 °C including t-butyl bromoacetate 29.3g(150 mmol) and potassium carbonate 27.6g(200 mmol). reaction mixture was diluted with ethyl acetate 100 ml, this was washed with water, the water layer was extracted with ethyl acetate. This extracted liquid and organic layer ahead were washed together with water, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 5:1), furthermore recrystallization did from mixed solvent of ethyl acetate and n-hexane, the 21.8g(86 %) it acquired with 4-nitro phenoxy acetic acid t-butyl as pale yellow crystal.

[0173] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 8.21 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

IR (KBr): 1740, 1590, 1500, 1330, 1240, 1160 cm^{-1}

[0174] It melted 4-nitro phenoxy acetic acid t-butyl 19.3g(76.0 mmol) in ethanol 100 ml, to this solution under hydrogen atmosphere, the 18-hour it agitated with room temperature including 10 % palladium-carbon 1.0g. It filtered reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, 16.8g(99 %) it acquired with 4-aminophenoxy acetic acid t-butyl as light brown oily.

$^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 6.62 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

IR (neat): 3350, 2950, 1740, 1510, 1220, 1150 cm^{-1}

[0175] Working Example 16

2-amidino-6-(4-(t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl) naphthalene (compound (27))

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 95 mg (0.48 mmol) に塩化メチレン 2 ml および 2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 86 mg (0.49 mmol) を加え、次いで氷冷下に N-メチルモルホリン 0.054 ml (0.49 mmol) を加えてそのまま 3 時間攪拌した。この反応液に、4-アミノフェノキシ酢酸 t-ブチル 112 mg (0.50 mmol) を塩化メチレン 1 ml に溶解した溶液を氷冷下に加え、そのあと室温にもどし、11 時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去したのち酢酸エチルで希釈し、0.2 N 塩酸で洗浄した。水層は酢酸エチルで抽出し、抽出液を先の酢酸エチル層と合わせて水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルと n-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-〔4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル〕ナフタレンを無色結晶として 121 mg (63%) 得た。

[0176] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 10.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)

[0177] 2-〔4-(t-ブトキシカルボニルメトキシ)アニリノカルボニル〕-6-シアノナフタレンから化合物 (27) への変換は、実施例 3 と同様の方法で行なった。すなわち、原料の 6-シアノ体 90 mg (0.22 mmol) をピリジン 2 ml およびトリエチルアミン 0.2 ml の混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を黄色粉末として 63 mg 得た。このチオカルバモイル体をアセトン 2.5 ml 中ヨードメタン 0.18 ml (2.9 mmol) と反応させ、対応するチオイミダート体を黄色固体として 97 mg 得た。このチオイミダート体をメタノール 2 ml 中酢酸アンモニウム 18 mg (0.23 mmol) と反応させ、対応するアミジノ体である化合物 (27) をよう化水素酸塩で無色固体として 50 mg (65%) 得た。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液はクロロホルム：メタノール=5：1 を用いた。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 10.42 (s, 1H), 9.6-9.1 (br), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.1 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

[0179] 実施例 17

Next 3 hours it agitated that way to under ice cooling including N-methylmorpholine 0.054 ml (0.49 mmol) to 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid 95 mg (0.48 mmol) including methylene chloride 2 ml and 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine 86 mg (0.49 mmol). In this reaction mixture, after that you reset to room temperature solution which melts the 4-aminophenoxy acetic acid t-butyl 112 mg (0.50 mmol) in methylene chloride 1 ml in addition to under ice cooling, 11 hour agitated. After from reaction mixture removing low boiling substance under vacuum, it diluted with ethyl acetate, washed with 0.2N hydrochloric acid. It extracted water layer with ethyl acetate, in combination with extracted liquid to ethyl acetate layer ahead, it washed with water, sodium bicarbonate-saturated water, and saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum. recrystallization it did residue which is acquired from ethyl acetate, and n-hexane mixed solvent 121 mg (63%) it acquired 2-cyano-6-(the 4-(t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl) with naphthalene as colorless crystal.

[0176] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS: 10.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.42 (s, 9H)

[0177] 2-(the 4-(t-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl) it converted to compound (27) from 6-cyano naphthalene, with the method which is similar to Working Example 3. 6-cyano compound 90 mg (0.22 mmol) of namely, starting material reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of the pyridine 2 ml and triethylamine 0.2 ml, 63 mg it acquired with thio carbamoyl body which corresponds as yellow powder. This thio carbamoyl body reacting with iodomethane 0.18 ml (2.9 mmol) in acetone 2.5 ml, 97 mg it acquired with thio imidate body which corresponds as yellow solid. This thio imidate body reacting with ammonium acetate 18 mg (0.23 mmol) in methanol 2 ml, 50 mg (65%) it acquired compound (27) which is a amidino body which corresponds with the iodide hydrogen acid salt as colorless solid. Furthermore, eluate of silica gel column chromatography used chloroform: methanol = 5:1.

[0178] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS: 10.42 (s, 1H), 9.6-9.1 (br), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.1 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.43 (s, 9H)

[0179] Working Example 17

2-アミジノ-6-[4-(カルボキシルメトキシ)アニリノカルボニル]ナフタレン〔化合物(21)〕

化合物(27) 36 mg (0.66 mmol) にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応液にジエチルエーテル 2 ml を加え、析出した固体を濾取して、化合物(21) をよう化水素酸塩で褐色固体として 25 mg (63%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 13.4 - 12.6 (br), 10.45 (s, 1H), 9.49 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)

【0180】実施例 18

2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン〔化合物(68)〕

p-ヒドロキシ安息香酸ベンジル 20.0 g (87.6 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、この溶液にブromo酢酸メチル 9.1 ml (96 mmol) および炭酸カリウム 18.2 g (132 mmol) を加え、60 °C で 20 時間撹拌した。反応液を室温にもどし、これを水中に注ぎ、析出した固体を濾取して、p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジルを無色固体として 23.7 g (90%) 得た。

【0181】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ_{TMS} : 8.03 (d, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, 2H, J=8.9 Hz), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

mp 59 - 61 °C

【0182】p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジル 23.6 g (78.6 mmol) をメタノール 400 ml に溶解し、この溶液に 10%パラジウム炭素を 2.4 g 加え、水素雰囲気下、室温で 6 時間撹拌した。反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた固体をメタノールから再結晶し、p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸を無色結晶として 14.9 g (90%) 得た。

【0183】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 7.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR (KBr): 2900, 1740, 1670, 1300 - 1250 cm^{-1}

mp 170 - 173 °C

2-amidino-6-(4-(carboxy methoxy) anilino carbonyl) naphthalene (compound (21))

To compound (27) 36 mg (0.66 mmol) 30 min it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 0.5 ml. Filtering solid which was precipitated including diethyl ether 2 ml, in the reaction mixture, 25 mg (63%) it acquired compound (21) with iodide hydrogen acid salt as brown solid.

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) TMS: 13.4- 12.6 (br), 10.45 (s, 1H), 9.49 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H)

[0180] Working Example 18

2-amidino-6-(4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy) naphthalene (compound (68))

It melted p-hydroxybenzoic acid benzyl 20.0g(87.6 mmol) in N,N-dimethylformamide 200 ml, to this solution 20 hour it agitated with 60 °C including methyl bromoacetate 9.1 ml (96 mmol) and potassium carbonate 18.2g(132 mmol). You reset reaction mixture to room temperature, this poured to underwater, filtering the solid which was precipitated, 23.7g(90%) you acquired with the p-methoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate as colorless solid.

[0181] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl $_3$) TMS: 8.03 (d, 2H), 7.41- 7.35 (m, 5H), 6.82 (d, 2H, J=8.9 Hz), 5.33 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)

Mp 59- 61 °C

[0182] It melted p-methoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate 23.6g(78.6 mmol) in methanol 400 ml, to this solution 2.4g added the 10% palladium-carbon, under hydrogen atmosphere, 6 hours agitated with room temperature. After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under the vacuum, recrystallization it did solid which is acquire from the methanol, 14.9g(90%) it acquired with p-methoxycarbonyl methoxy benzoic acid as colorless crystal.

[0183] $^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) TMS: 7.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)

IR (KBr): 2900, 1740, 1670, 1300- 1250 cm^{-1}

Mp 170- 173 °C

[0184] p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 75 mg (0.36 mmol) をピリジン 3 ml に溶解し、この溶液にジイソプロピルカルボジイミド 0.07 ml (0.5 mmol) および 6-アミジノ-2-ナフトールメタンスルホン酸塩 101 mg (0.36 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、メタノールから再結晶し、化合物 (68) をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として 64 mg (38%) 得た。

[0185] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 9.48 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=8.9, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.9, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 168.7, 165.6, 164.1, 162.2, 150.6, 135.6, 132.1, 130.8, 129.7, 129.4, 128.4, 125.5, 124.5, 123.5, 121.4, 119.0, 115.0, 64.7, 52.0, 39.8

IR (KBr): 3350, 3150, 1765, 1720, 1685, 1210, 1170 cm^{-1}
MS (SIMS): 379 (MH^+)

[0186] 実施例 19

2-アミジノ-6-[4-(*t*-ブトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン [化合物 (69)]

p-ヒドロキシ安息香酸ベンジル 5.58 g (24.4 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、この溶液にブromo酢酸*t*-ブチル 4.4 ml (27 mmol) および炭酸カリウム 5.14 g (37.2 mmol) を加え、60°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温にもどし、これを水中に注ぎ、析出した固体を濾取し、p-*t*-ブトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジルを無色固体として 8.35 g (定量的) 得た。

[0187] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.03 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)

[0188] p-*t*-ブトキシカルボニルメトキシ安息香酸ベンジル 8.22 g (24.0 mmol) をメタノール 100 ml に溶解し、この溶液に 10%パラジウム炭素を 800 mg 加え、水素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌した。反応液を濾過したのち、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、p-*t*-ブトキシカルボニルメトキシ安息香酸を無色固体として 6.05 g (定量的) 得た。

[0184] It melted p- methoxycarbonyl methoxy benzoic acid 75 mg (0.36 mmol) in pyridine 3 ml, to this solution 20 hour it agitated with room temperature including diisopropyl carbodiimide 0.07 ml (0.5 mmol) and 6 - amidino - 2 - naphthol methane sulfonate 101 mg (0.36 mmol). It filtered solid which was precipitated including diethyl ether, in the reaction mixture, recrystallization did from methanol, 64 mg (38%) it acquired the compound (68) with methane sulfonate as pale yellow crystal.

[0185] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 9.48 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 8.24 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=8.9, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.9, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) $^{13}\text{C-nmr}$ (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) TMS : 168.7, 165.6, 164.1, 162.2, 150.6, 135.6, 132.1, 130.8, 129.7, 129.4, 128.4, 125.5, 124.5, 123.5, 121.4, 119.0, 115.0, 64.7, 52.0, 39.8

IR (KBr): 3350, 3150, 1765, 1720, 1685, 1210, 1170 cm^{-1}

MS (SIMS): 379 (MH^+)

[0186] Working Example 19

2 - amidino - 6 - (4 - (*t*-butoxycarbonyl methoxy) benzoyl oxy) naphthalene (compound (69))

It melted p- hydroxybenzoic acid benzyl 5.58g(24.4 mmol) in N,N-dimethylformamide 80 ml, to this solution 2 hours it agitated with 60 °C including bromoacetic acid *t*-butyl 4.4 ml (27 mmol) and potassium carbonate 5.14g(37.2 mmol). You reset reaction mixture to room temperature, this poured to underwater, you filtered solid which was precipitated, 8.35g(quantitative) you acquired with the p-*t*-butoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate as colorless solid.

[0187] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS : 8.03 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)

[0188] It melted p- *t*-butoxycarbonyl methoxy benzyl benzoate 8.22g(24.0 mmol) in methanol 100 ml, to this solution 800 mg added the 10 % palladium-carbon, under hydrogen atmosphere, 8-hour agitated with room temperature. After filtering reaction mixture, from filtrate it removed low boiling substance under the vacuum, 6.05g(quantitative) it acquired with p- *t*-butoxycarbonyl methoxy benzoic acid as colorless solid.

¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)

[0189] p-t-ブトキシカルボニルメトキシ安息香酸 157 mg (0.62 mmol) をピリジン 6 ml に溶解し、この溶液にジイソプロピルカルボジイミド 0.10 ml (0.64 mmol) および 2-アミジノ-6-ナフトールメタンスルホン酸塩 175 mg (0.62 mmol) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液に析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、化合物 (69) をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として 147 mg (46%) 得た。

[0190] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.47 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.25-8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

[0191] 実施例 20

2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルオキシ]ナフタレン [化合物 (67)]

化合物 (69) のメタンスルホン酸塩 140 mg (0.27 mmol) を塩化メチレン 14 ml に溶解し、この溶液にトリフルオロ酢酸 3 ml (40 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、得られた残渣をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、化合物 (67) をメタンスルホン酸塩で淡黄色結晶として 80 mg (64%) 得た。

[0192] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.46 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.27-8.10 (m, 2H), 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ_{TMS}: 169.6, 165.5, 164.1, 162.4, 150.6, 135.6, 132.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.4, 125.4, 124.5, 123.5, 121.1, 118.9, 114.9, 64.6, 39.8

[0193] 実施例 21

2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン [化合物 (80)]

p-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 0.69 g (3.3 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶解し、この溶液に

¹H-nmr (CDCl₃) TMS: 8.07 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.48 (s, 9H)

[0189] It melted p-t-butoxycarbonyl methoxy benzoic acid 157 mg (0.62 mmol) in pyridine 6 ml, to this solution 19 hours it agitated with room temperature including diisopropyl carbodiimide 0.10 ml (0.64 mmol) and 2-amidino-6-naphthol methane sulfonate 175 mg (0.62 mmol). It filtered solid which was precipitated to reaction mixture, washed with the diethyl ether, 147 mg (46%) it acquired compound (69) with methane sulfonate as the pale yellow crystal.

[0190] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 9.47 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.25-8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

[0191] Working Example 20

2-amidino-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl oxy) naphthalene (compound (67))

It melted methane sulfonate 140 mg (0.27 mmol) of compound (69) in methylene chloride 14 ml, to this solution 3 hours it agitated with room temperature including trifluoroacetic acid 3 ml (40 mmol). From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, there crystallization it did residue which is acquired from mixed solvent of ethanol and diethyl ether, 80 mg (64%) it acquired compound (67) with methane sulfonate as the pale yellow crystal.

[0192] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 9.46 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.9 Hz, 2H), 8.27-8.10 (m, 2H), 8.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)

¹³C-nmr (50 MHz, DMSO-d₆) TMS: 169.6, 165.5, 164.1, 162.4, 150.6, 135.6, 132.0, 130.8, 129.6, 129.4, 128.4, 125.4, 124.5, 123.5, 121.1, 118.9, 114.9, 64.6, 39.8

[0193] Working Example 21

2-amidino-6-(4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) naphthalene (compound (80))

It melted p-methoxycarbonyl methoxy benzoic acid 0.69 g (3.3 mmol) in methylene chloride 10 ml, under ice cooling 3 hours

2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン0.58g(3.3mmol)およびN-メチルモルホリン0.36ml(3.3mmol)を加え、氷冷下3時間撹拌した。この溶液に、6-ブロモ-2-ナフチルアミン0.68g(3.1mmol)を塩化メチレン10mlに溶解した溶液を加え、室温で21時間撹拌し、さらに5時間加熱還流した。反応液を塩化メチレンで希釈したのち、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶し、2-ブロモ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレンを無色結晶として0.73g(58%)得た。

[0194] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ_{TMS} : 10.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0195] 2-ブロモ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン653mg(1.58mmol)を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン5mlに溶解し、この溶液にシアン化第一銅212mg(2.37mmol)を加え、150°Cで5時間撹拌した。この反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、抽出液を先の有機層と合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレンを無色結晶として260mg(46%)得た。

[0196] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 10.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14-7.89 (m, 5H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0197] 2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレンから化合物(80)の変換は、実施例3と同様の方法で行なった。すなわち、原料の2-シアノ体200mg(0.55mmol)をトリエチルアミン0.6mlおよびピリジン6mlの混合液中で硫化水素と反応させ、対応するチオカルバモイル体を得た。このチオカルバモイル体をアセトン10ml中でヨードメタン1.0ml(16mmol)と反応させ、対応するチオイミダート体を得た。このチオイミダート体をメタノール10ml中で酢酸アンモニウム70mg(0.91mmol)と反応させ、対応するアミジノ体である化合物(80)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として105mg(39%)得た。なお、シリカゲルカラムクロマト

it agitated to this solution including 2-chloro-4,6-di methoxy-1,3,5-triazine 0.58g(3.3 mmol) and N-methylmorpholine 0.36 ml (3.3 mmol). To this solution, 21 hour it agitated with room temperature including the solution which melts 6-bromo-2-naphthyl amine 0.68g(3.1 mmol) in methylene chloride 10 ml, furthermore the 5 hours heating and refluxing did. After diluting reaction mixture with methylene chloride, you washed with water, and saturated saline after drying with anhydrous magnesium sulfate, you removed low boiling substance under vacuum. recrystallization it did residue which is acquired from ethyl acetate, the 0.73g(58%) it acquired 2-bromo-6-(the 4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) with naphthalene as the colorless crystal.

[0194] $^1\text{H-nmr}$ (500 MHz, DMSO- d_6) TMS: 10.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 93 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0195] 2-bromo-6-(the 4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) it melted naphthalene 653 mg (1.58 mmol) in 1,3-di methyl-2-imidazolidinone 5 ml, to this solution 5 hours it agitated with 150 °C including the cuprous cyanide 212 mg (2.37 mmol). It diluted this reaction mixture with ethyl acetate, washed with sodium bicarbonate-saturated water. Furthermore it extracted water layer with ethyl acetate, in combination with the extracted liquid to organic layer ahead, it washed with water, after drying with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum. recrystallization it did residue which is acquired from mixed solvent of ethyl acetate and n-hexane, 260 mg (46%) it acquired 2-cyano-6-(the 4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) with naphthalene as colorless crystal.

[0196] $^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) TMS: 10.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14-7.89 (m, 5H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0197] 2-cyano-6-(the 4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) it converted compound (80) from naphthalene, with method which is similar to Working Example 3. 2-cyano compound 200 mg (0.55 mmol) of namely, starting material reacting with hydrogen sulfide in mixed solution of the triethylamine 0.6 ml and pyridine 6 ml, it acquired thio carbamoyl body which corresponds. This thio carbamoyl body reacting with iodomethane 1.0 ml (16 mmol) in acetone 10 ml, it acquired the thio imidate body which corresponds. This thio imidate body reacting with ammonium acetate 70 mg (0.91 mmol) in methanol 10 ml, 105 mg (39%) it acquired compound (80) which is a amidino body which corresponds with the iodide hydrogen acid salt as pale yellow

グラフィーの溶出液は塩化メチレン：メタノール＝１９：１～９：１を用いた。

[0198] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 10.51 (s, 1H), 9.24 (bs, 4H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 5H), 7.79 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0199] 実施例 22

2-アミジノ-6-〔4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイルアミノ〕ナフタレン〔化合物(74)〕

化合物(80) 68 mg (0.14 mmol) にエタノール 10 ml および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml (1.0 mmol) を加え、室温で 5 分間撹拌した。この反応液に 1 N 塩酸を加え酸性 ($\text{pH } 3 \sim 4$) とし、析出した固体を濾取し、化合物(74) を塩酸塩で淡褐色固体として 32 mg (60%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 13.06 (bs, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 8.62 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.05 - 7.99 (m, 3H), 7.80 (dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 4.80 (s, 2H)

[0200] 実施例 23

2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-6-〔〔4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ)カルボニル〕メトキシ〕ナフタレン〔化合物(12)〕

6-(N-ベンジルオキシカルボニルアミジノ)-2-ナフトキシ酢酸 500 mg (1.32 mmol)、ピペラジノ酢酸メチル 229 mg (1.45 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 195 mg (1.45 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 25 ml に懸濁し、この懸濁液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 281 mg (1.45 mmol) を加え、室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ、有機層を分離した。この有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝20：1)により精製し、化合物(12)を淡黄色固体として 315 mg (46%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.40 - 7.00 (m, 10H), 8.30 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.70 - 2.40 (m, 4H)

solid. Furthermore, silica gel column chromatography used methylene chloride : methanol = 19 : 1 to 9 : 1.

[0198] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 10.51 (s, 1H), 9.24 (bs, 4H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10- 7.98 (m, 5H), 7.79 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[0199] Working Example 22

2 - amidino - 6 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl amino) naphthalene (compound (74))

To compound (80) 68 mg (0.14 mmol) 5 min it agitated with room temperature including ethanol 10 ml and 1N sodium hydroxide water solution 1.0 ml (1.0 mmol). It made acidity ($\text{pH } 3$ to 4) in this reaction mixture including 1N hydrochloric acid, it filtered the solid which was precipitated, 32 mg (60%) it acquired compound (74) with the hydrochloride as light brown solid. $^1\text{H-nmr}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) TMS : 13.06 (bs, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.42 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 8.62 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.05- 7.99 (m, 3H), 7.80 (dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 4.80 (s, 2H)

[0200] Working Example 23

2 - (N - benzyloxycarbonyl amidino) - 6 - (((4 - methoxycarbonyl methyl piperazino) carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (12))

Suspension it did 6 - (N - benzyloxycarbonyl amidino) - 2 - naphthoxy acetic acid 500 mg (1.32 mmol), piperazino methyl acetate 229 mg (1.45 mmol) and 1 - hydroxybenzotriazole 195 mg (1.45 mmol) in N,N-dimethylformamide 25 ml, to this suspension 18-hour it agitated with room temperature including the 1 - (3-di methylamino propyl) - 3 - ethyl carbodiimide hydrochloride 281 mg (1.45 mmol). reaction mixture was poured to mixed solution of water and ethyl acetate the organic layer was separated. This organic layer was washed with water, sodium bicarbonate-saturated water and saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 20:1), the 315 mg (46%) it acquired with compound (12) as pale yellow solid.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS : 8.40- 7.00 (m, 10H), 8.30 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70- 3.50 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.70- 2.40 (m, 4H)

[0201] 実施例 2 4

2-アミジノ-6-[[(4-メトキシカルボニルメチルピペラジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (13)]

化合物 (12) 520 mg (1.00 mmol) をテトラヒドロフラン 100 ml および 1 N 塩酸 3 ml の混合液に溶解した。この溶液に 10 % パラジウム炭素 400 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 14 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 7 ~ 8 にしたのち濾過し、濾液を 1 N 塩酸で酸性にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) により精製し、化合物 (13) を塩酸塩で褐色固体として 130 mg (28 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.47 (br, 2H), 9.24 (br, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 3H), 7.52 - 7.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 - 3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 4H)

[0202] 実施例 2 5

2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシメチルピペラジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (11)]

化合物 (13) 120 mg (0.262 mmol) をテトラヒドロフランに懸濁し、この懸濁液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え pH 3 以下にしたのち、減圧下に濃縮した。濃縮液中に生じた析出物を濾取し、水で洗浄したのち乾燥し、化合物 (11) を塩酸塩で淡褐色固体として 54 mg (74 %) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 9.38 (bs, 2H), 9.22 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 4.86, 4.82 (s \times 2, 2H)

IR (KBr) : 1720, 1660, 1615 cm^{-1}
mp > 250 $^{\circ}\text{C}$

[0203] 実施例 2 6

2-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-6-[[(4-メトキシカルボニルピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (6)]

6-(N-ベンジロキシカルボニルアミジノ)-2-ナフトキシ酢酸 1.00 g (2.64 mmol)、4-ピペリジンカルボン酸メチル 520 mg (2.90 mmol) およ

[0201] Working Example 2 4

2-amidino-6-(((4-methoxycarbonyl methyl piperazino) carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (13))

Compound (12) 520 mg (1.00 mmol) was melted in mixed solution of tetrahydrofuran 100 ml and 1N hydrochloric acid 3 ml. To this solution under hydrogen atmosphere, 14 hours it agitated with room temperature including 10 % palladium-carbon 400 mg. After making pH 7 to 8, including 1N sodium hydroxide water solution, it filtered in reaction mixture, the filtrate after with 1N hydrochloric acid making acidity, it removed low boiling substance under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 9 : 1), the 130 mg (28 %) it acquired compound (13) with hydrochloride as brown solid.

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) TMS : 9.47 (br, 2H), 9.24 (br, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.13 - 7.78 (m, 3H), 7.52 - 7.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 - 3.30 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 4H)

[0202] Working Example 2 5

2-amidino-6-(((4-carboxymethyl piperazino) carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (11))

Suspension it did compound (13) 120 mg (0.262 mmol) in tetrahydrofuran, to this suspension 4 hours it agitated with room temperature including 1N sodium hydroxide water solution 6 ml. In reaction mixture after making pH 3 or less including 1N hydrochloric acid, it concentrated under vacuum. It filtered precipitate which it occurs in concentrated solution, after washing with the water, it dried, 54 mg (74 %) it acquired compound (11) with hydrochloride as the light brown solid.

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) TMS : 9.38 (bs, 2H), 9.22 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 4.86, 4.82 (s \times 2, 2H)

IR (KBr): 1720, 1660, 1615 cm^{-1}
Mp > 250 $^{\circ}\text{C}$

[0203] Working Example 2 6

2-(N-benzyloxycarbonyl amidino)-6-(((4-methoxycarbonyl piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (6))

Suspension it did 6-(N-benzyloxycarbonyl amidino)-2-naphthoxy acetic acid 1.00 g (2.64 mmol), 4-piperidine carboxylic acid methyl 520 mg (2.90 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole

び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 90 mg (2.90 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド 50 ml に懸濁し、この懸濁液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 362 mg (2.90 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルの混合液に注ぎ、有機層を分離した。この有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、化合物(6)を淡黄色固体として936 mg (70%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.39 (s, 1H), 7.90 - 7.20 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 1H), 2.10 - 1.60 (m, 4H)

[0204] 実施例 27

2-アミジノ-6-[[(4-カルボキシピペリジノ) カルボニル] メトキシ] ナフタレン [化合物 (5)]

化合物(6) 936 mg (1.86 mmol) をテトラヒドロフラン 150 ml および 1N 塩酸 30 滴の混合液に溶解した。この溶液に 10% パラジウム炭素 200 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 69 時間攪拌した。反応混合物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 7~8 にしたのち濾過し、濾液を 1N 塩酸で酸性にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 65 ml に懸濁し、この懸濁液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸を加え pH 3 以下にしたのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣を RP-カラムクロマトグラフィー(水: アセトニトリル=6:1) により精製し、化合物(5)を塩酸塩で淡黄色固体として 235 mg (32%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 9.48 (br, 2H), 9.29 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.10 - 7.30 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.30 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 2.10 - 1.30 (m, 5H)

IR (KBr): 3300, 1700, 1660, 1605 cm^{-1}
mp 120 - 125 °C

[0205] 実施例 28

[(4-アミノ-オ-フェニレン) ジオキシ] ニ酢酸ジ-t-ブチル

390 mg (2.90 mmol) N,N-dimethylformamide 50 ml, to this suspension 14 hours it agitated with room temperature including the 1-(3-di methylamino propyl) - 3 - ethyl carbodiimide hydrochloride 362 mg (2.90 mmol). reaction mixture was poured to mixed solution of water and ethyl acetate the organic layer was separated. This organic layer was washed with water, sodium bicarbonate-saturated water and saturated saline, after drying with anhydrous magnesium sulfate, low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (ethyl acetate), the 936 mg (70%) it acquired with compound (6) as pale yellow solid.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS : 8.39 (s, 1H), 7.90- 7.20 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.22 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.0 Hz, 1H), 2.70- 2.50 (m, 1H), 2.10- 1.60 (m, 4H)

[0204] Working Example 27

2 - amidino - 6 - (((4 - carboxy piperidino) carbonyl) methoxy) naphthalene (compound (5))

Compound (6) 936 mg (1.86 mmol) was melted in mixed solution of tetrahydrofuran 150 ml and 1N hydrochloric acid 30 drop. To this solution under hydrogen atmosphere, 69 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 200 mg. After making pH 7 to 8, including 1N sodium hydroxide water solution, it filtered in reaction mixture, the filtrate after with 1N hydrochloric acid making acidity, it removed low boiling substance under vacuum. suspension it dried residue which is acquired in the tetrahydrofuran 65 ml, to this suspension 2 hours it agitated with room temperature including the 1N sodium hydroxide water solution 40 ml. In reaction mixture after making pH 3 or less including 1N hydrochloric acid, low boiling substance was removed under vacuum. it refined residue which is acquired with RP - column chromatography (Water: acetonitrile =6:1), 235 mg (32%) it acquired compound (5) with hydrochloride as pale yellow solid

$^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 9.48 (br, 2H), 9.29 (br, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.10- 7.30 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.30- 3.10 (m, 2H), 3.10- 2.80 (m, 2H), 2.10- 1.30 (m, 5H)

IR (KBr): 3300, 1700, 1660, 1605 cm^{-1}
Mp 120 - 125 °C

[0205] Working Example 28

((4 - amino - o - phenylene) dioxy) diacetic acid di-t-butyl

4-ニトロカテコール 7.95g (51.3mmol) およびプロモ酢酸 *t*-ブチル 25.0g (128mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、これに炭酸カリウム 19.7g (143mmol) を加え、室温で24時間撹拌した。反応液に水を注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を *n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒から再結晶し、〔(4-ニトロ-*o*-フェニレン) ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色結晶として 18.10g (61%) 得た。このものを 13.10g (34.1mmol) を酢酸エチル 70ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素 1.3g を加え、水素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、〔(4-アミノ-*o*-フェニレン) ジオキシ〕二酢酸ジ-*t*-ブチルを無色油状として 11.81g (98%) 得た。

【0206】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 6.79 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)

IR (KBr): 3350, 3000, 1740, 1510, 1150 cm⁻¹

【0207】実施例29

2-アミジノ-6-〔3, 4-ビス (*t*-ブトキシカルボニルメトキシ) アニリノカルボニル〕ナフタレン (化合物 (26))

実施例3と同様の方法に従った。すなわち、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 100mg (0.51mmol) と〔(4-アミノ-*o*-フェニレン) ジオキシ〕二酢酸 *t*-ブチル 197mg (0.56mmol) とを縮合し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒から再結晶し、2-シアノ-6-〔3, 4-ビス (*t*-ブトキシカルボニルメトキシ) アニリノカルボニル〕ナフタレンを無色固体として 233mg (86%) 得た。

【0208】融点: 162~163 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ_{TMS}: 10.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 1.44 (bs, 18H)

【0209】次に、2-シアノ-6-〔3, 4-ビス (*t*-ブトキシカルボニルメトキシ) アニリノカルボニル〕ナフタレン 200mg (0.38 mmol) のシアノ基をアミジノ

It melted 4-nitro catechol 7.95g (51.3 mmol) and *t*-butyl bromoacetate 25.0g (128 mmol) in N,N-dimethylformamide 100 ml, to this 24 hours it agitated with room temperature including potassium carbonate 19.7g (143 mmol). You poured water to reaction mixture, extracted with diethyl ether, washed the extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, the recrystallization did from mixed solvent of *n*-hexane and ethyl acetate, the 18.10g (61%) it acquired (the (4-nitro-*o*-phenylene) dioxy) with diacetic acid di-*t*-butyl as colorless crystal. It melted this 13.10g (34.1 mmol) of in ethyl acetate 70 ml, to this under the hydrogen atmosphere, 5 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 1.3g. celite filtration it did reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, 11.81g (98%) it acquired (the (4-amino-*o*-phenylene) dioxy) with diacetic acid di-*t*-butyl as the colorless oily.

[0206] ¹H-nmr (CDCl₃) TMS: 6.79 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)

IR (KBr): 3350, 3000, 1740, 1510, 1150 cm⁻¹

[0207] Working Example 29

2-amidino-6- (3,4-bis (*t*-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl) naphthalene (compound (26))

You followed method which is similar to Working Example 3. namely, 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid 100 mg (0.51 mmol) (the (4-amino-*o*-phenylene) dioxy) it condensed with diacetic acid *t*-butyl 197 mg (0.56 mmol), the recrystallization did from mixed solvent of *n*-hexane and ethyl acetate, 233 mg (86%) it acquired 2-cyano-6- (the 3,4-bis (*t*-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl) with naphthalene as colorless solid.

[0208] Melting point: 162 to 163 °C

¹H-nmr (DMSO-d₆, 500 MHz) TMS: 10.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 4H), 1.44 (bs, 18H)

[0209] Next, 2-cyano-6- (the 3,4-bis (*t*-butoxycarbonyl methoxy) anilino carbonyl) it converted cyano group of the naphthalene 200 mg (0.38 mmol) to amidino group, it refined

基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝５：１）により精製し、化合物(26)をよう化水素酸塩で黄色固体として 100mg（３工程で39%）を得た。

IR (KBr) : 3350, 1730, 1670, 1510, 1160 cm^{-1}

【0210】実施例30

2-アミジノ-6-〔3, 4-ビス（カルボキシメトキシ）アニリノカルボニル〕ナフタレン（化合物(23)）

実施例17と同様の方法に従い、化合物(26)のよう化水素酸塩 90mg (0.13mmol)をトリフルオロ酢酸1ml で処理し、化合物(23)をよう化水素酸塩で淡褐色固体として 62mg (84 %) 得た。

【0211】融点 : >250 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 13.0-12.0 (bs, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.66 (bs, 4H)

IR (KBr) : 3300, 3200, 1740, 1680, 1510 cm^{-1}

【0212】実施例31

〔4-（メチルアミノ）-o-フェニレン〕ジオキシニ酢酸t-ブチル

〔4-アミノ-o-フェニレン〕ジオキシニ酢酸t-ブチル 2.78g (7.85mmol)およびスクシンイミド 0.78g (7.85mmol)をエタノール 10ml に加え、これに37%ホルムアルデヒド水溶液 0.64g (7.85mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝２：１）により精製し、〔4-（スクシンイミドメチルアミノ）-o-フェニレン〕ジオキシニ酢酸t-ブチルを無色液体として 2.74g (77%) 得た。

〔4-（スクシンイミドメチルアミノ）-o-フェニレン〕ジオキシニ酢酸t-ブチル 2.65g (5.70 mmol)をジメチルスルホキシド 10ml に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム 220mg (5.70mmol)を加え、100 °Cで30分間攪拌した。冷却後、反応液に水を注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）

with silica gel column chromatography (chloroform : methanol 5:1), compound (26) it acquired the 100 mg (With 3 step 39 %) with iodide hydrogen acid salt as yellow solid.

IR (KBr): 3350, 1730, 1670, 1510, 1160 cm^{-1}

[0210] Working Example 30

2 - amidino - 6 - (3,4 - bis (carboxy methoxy) anilino carbon yl) naphthalene (compound (23))

It treated iodide hydrogen acid salt 90 mg (0.13 mmol) of compound (26) with trifluoroacetic acid 1 ml in accordance with the method which is similar to Working Example 17, 62 mg (84 %) it acquired the compound (23) with iodide hydrogen acid salt as light brown solid.

[0211] Melting point : > 250 °C

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) TMS : 13.0-12.0 (bs, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.47 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.66 (bs, 4H)

IR (KBr): 3300, 3200, 1740, 1680, 1510 cm^{-1}

[0212] Working Example 31

((4 - (methylamino) - o - phenylene) dioxy) diacetic acid t-butyl

(The (4- amino - o - phenylene) dioxy) diacetic acid t-butyl 2.78g (7.85 mmol) and succinimide 0.78g (7.85 mmol) in addition to ethanol 10 ml, the 3 hours heating and refluxing it made this including 37% formaldehyde aqueous solution 0.64g (7.85 mmol). From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with silica gel column chromatography (ethyl acetate : n-hexane = 2:1), 2.74g (77%) it acquired ((the 4 - (succinimide methylamino) - o - phenylene) dioxy) with diacetic acid t-butyl as colorless liquid

((The 4 - (succinimide methylamino) - o - phenylene) dioxy) it melted diacetic acid t-butyl 2.65g (5.70 mmol) in dimethyl sulfoxide 10 ml, to this the 30 min it agitated with 100 °C including sodium borohydride 220 mg (5.70 mmol). After cooling, you poured water to reaction mixture, extracted with the diethyl ether, washed extracted liquid with water, and saline dried with the anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (n-

により精製し、〔〔4-(メチルアミノ)-o-フェニレン〕ジオキシ〕ニ酢酸t-ブチルを無色液体として1.03g(49%)を得た。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 6.88-6.83 (m, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (s, 18H)

IR (neat): 3400, 2950, 2900, 1740, 1510 cm^{-1}

[0214] 実施例32

2-アミジノ-6-〔3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル〕ナフタレン(化合物(25))

実施例3と同様の方法に従った。すなわち、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸120mg (0.61mmol)と〔〔4-(メチルアミノ)-o-フェニレン〕ジオキシ〕ニ酢酸t-ブチル 246mg (0.67mmol)とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、2-〔3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル〕-6-シアノナフタレンを無色固体として267mg(80%)を得た。

[0215] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)

IR (KBr): 2950, 2200, 1740, 1640, 1500, 1150 cm^{-1}

[0216] 次に、2-〔3,4-ビス(t-ブトキシカルボニルメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル〕-6-シアノナフタレン 260mg (0.48mmol)のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)により精製し、化合物(25)をよう化水素酸塩で無色固体として173mg(52%)を得た。

[0217] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 9.81-9.10 (bs, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)

IR (KBr): 3300, 1740, 1620, 1500, 1160 cm^{-1}

[0218] 実施例33

2-アミジノ-6-〔3,4-ビス(カルボキシメトキシ)-N-メチルアニリノカルボニル〕ナフタレン(化

hexane: ethyl acetate=1:1), 1.03g(49%) it acquired ((the 4-(methylamino)-o-phenylene) dioxy) with diacetic acid t-butyl as colorless liquid.

[0213] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 6.88-6.83 (m, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (s, 18H)

IR (neat): 3400, 2950, 2900, 1740, 1510 cm^{-1}

[0214] Working Example 32

2-amidino-6-(3,4-bis(t-butoxycarbonyl methoxy)-N-methyl anilino carbonyl) naphthalene (compound (25))

You followed method which is similar to Working Example 3, namely, 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid 120 mg (0.61 mmol) ((the 4-(methylamino)-o-phenylene) dioxy) it condensed with the diacetic acid t-butyl 246 mg (0.67 mmol), it refined with silica gel column chromatography (n-hexane: ethyl acetate=2:1), 267 mg (80%) it acquired 2-(the 3,4-bis(t-butoxycarbonyl methoxy)-N-methyl anilino carbonyl) with -6-cyano naphthalene as colorless solid.

[0215] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)

IR (KBr): 2950, 2200, 1740, 1640, 1500, 1150 cm^{-1}

[0216] Next, 2-(the 3,4-bis(t-butoxycarbonyl methoxy)-N-methyl anilino carbonyl) it converted cyano group of -6-cyano naphthalene 260 mg (0.48 mmol) to the amidino group, it refined with silica gel column chromatography (chloroform: methanol=5:1), 173 mg (52%) it acquired compound (25) with the iodide hydrogen acid salt as colorless solid.

[0217] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS: 9.81-9.10 (bs, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)

IR (KBr): 3300, 1740, 1620, 1500, 1160 cm^{-1}

[0218] Working Example 33

2-amidino-6-(3,4-bis(carboxy methoxy)-N-methyl anilino carbonyl) naphthalene (compound (24))

化合物(24))

実施例 17 と同様の方法に従い、化合物(25)のよう化水素酸塩173mg (0.25mmol)をトリフルオロ酢酸 1 ml で処理し、化合物(24)をよう化水素酸塩で黄色固体として130mg (90%) 得た。

【0219】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.38 (bs, 2H), 9.26 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)

IR (KBr): 3100, 1640, 1500, 1180, 1140 cm⁻¹

【0220】実施例 34

2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン(化合物(76))

水素化ナトリウム (60%) 80mg (2.00mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml に懸濁させ、これに、実施例 21 と同様の方法で得られた 2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン 576mg (1.60mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解した溶液を室温で滴下し、そのまま 2.5 時間撹拌した。反応液にヨードメタン 0.25 ml (4.0 mmol) を室温で滴下し、そのまま 4 時間撹拌した。反応液に水 20 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=6:1)により精製し、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレンを無色固体として 539mg (90%) 得た。

【0221】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

IR (KBr): 2250, 1760, 1625, 1605, 1210, 1185 cm⁻¹

【0222】次に実施例 3 と同様の方法に従い、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン 487mg (1.30 mmol) のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10

It treated iodide hydrogen acid salt 173 mg (0.25 mmol) of compound (25) with trifluoroacetic acid 1 ml in accordance with the method which is similar to Working Example 17, 130 mg (90%) it acquired the compound (24) with iodide hydrogen acid salt as yellow solid.

[0219] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS : 9.38 (bs, 2H), 9.26 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)

IR (KBr): 3100, 1640, 1500, 1180, 1140 cm⁻¹

[0220] Working Example 34

2-amidino-6-(4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl - N - methylamino) naphthalene (compound (76))

Suspension doing sodium hydride (60 %) 80 mg (2.00 mmol) in N,N-dimethylformamide 2 ml, in this, 2-cyano-6- which is acquired with method which is similar to Working Example 21 (the 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) it dripped solution which melts naphthalene 576 mg (1.60 mmol) in N,N-dimethylformamide 5 ml with room temperature, 2.5 hours agitated that way. In reaction mixture it dripped iodomethane 0.25 ml (4.0 mmol) with room temperature, 4 hours agitated that way. In reaction mixture it extracted with ethyl acetate including water 20 ml, washed extracted liquid with saturated saline, and water after drying with the anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (methylene chloride : ethyl acetate = 6:1), the 539 mg (90%) it acquired 2-cyano-6- (the 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl - N - methylamino) with the naphthalene as colorless solid.

[0221] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS : 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.58 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

IR (KBr): 2250, 1760, 1625, 1605, 1210, 1185 cm⁻¹

[0222] 2-cyano-6- (the 4 - (methoxycarbonyl methoxy) benzoyl - N - methylamino) it converted cyano group of the naphthalene 487 mg (1.30 mmol) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 3, it refined with silica gel column chromatography

: 1) により精製し、化合物(76) 化水素酸塩で淡黄色固体として 460mg (3工程で68%) を得た。

【0223】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.50-8.85 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)

IR (KBr): 3070, 1750, 1670, 1610, 1215, 1180 cm⁻¹

【0224】実施例 35

2-アミジノ-6-[4-(カルボキシメトキシ)ベンゾイル-N-メチルアミノ]ナフタレン(化合物(75))

実施例 25 と同様の方法に従い、化合物(76) のような化水素酸塩 104mg (0.200mmol) を加水分解し、逆相シリカゲル (YMC 社製、ODS-AQ-120-S-50) カラムクロマトグラフィー (水: メタノール=1:1~0:1) で精製し、化合物(75) を塩酸塩で淡黄色固体として 70mg (84%) を得た。融点: 220-230 °C (分解)

【0225】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 10.55-10.15 (m, 2H), 9.38-9.05 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)

IR (KBr): 3150, 1675, 1620, 1505, 1420, 1390, 1250, 1180 cm⁻¹

【0226】実施例 36

2-アミジノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレン(化合物(79))

実施例 34 と同様の方法に従い、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ナフタレン 576mg (1.60mmol) にベンジルブロミド 376mg (2.20mmol) を反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル=20:1~10:1) により精製し、2-シアノ-6-[4-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンゾイル-N-ベンジルアミノ]ナフタレンを無色固体として 331mg (46%) 得た。

【0227】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.50-7.15 (m, 8H), 6.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.6

(methylene chloride: ethanol=10:1), compound (76) it acquired the 460 mg (With 3 step 68 %) with iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

[0223] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 9.50-8.85 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)

IR (KBr): 3070, 1750, 1670, 1610, 1215, 1180 cm⁻¹

[0224] Working Example 35

2-amidino-6-(4-(carboxy methoxy) benzoyl - N - methylamino) naphthalene (compound (75))

Hydrolysis it did iodide hydrogen acid salt 104 mg (0.200 mmol) of compound (76) in accordance with method which is similar to Working Example 25, refined with reverse phase silica gel YMC supplied and ODS-AQ-120-S-50) column chromatography (Water: methanol=1:1 to 0:1), the compound (75) it acquired 70 mg (84%) with hydrochloride as pale yellow solid. melting point: 220-230 °C (Disassembly)

[0225] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 10.55-10.15 (m, 2H), 9.38-9.05 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)

IR (KBr): 3150, 1675, 1620, 1505, 1420, 1390, 1250, 1180 cm⁻¹

[0226] Working Example 36

2-amidino-6-(4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl - N - benzylamino) naphthalene (compound (79))

2-cyano-6-(the 4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl amino) benzyl bromide 376 mg (2.20 mmol) reacting to naphthalene 576 mg (1.60 mmol) in accordance with method which is similar to Working Example 34, it refined with silica gel column chromatography (methylene chloride: ethylacetate=20:1 to 10:1), 331 mg (46%) it acquired 2-cyano-6-(the 4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl - N - benzylamino) with naphthalene as colorless solid.

[0227] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.50-7.15 (m, 8H), 6.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)

2 (s, 3H)

IR (KBr): 3450, 2260, 1755, 1620, 1220, 1185 cm⁻¹

【0228】次に実施例3と同様の方法に従い、2-シアノ-6-〔4-（メトキシカルボニルメトキシ）ベンゾイル-N-ベンジルアミノ〕ナフタレン 329mg (0.73 mmol) のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=12：1～6：1）により精製し、化合物(79)をよう化水素酸塩で淡黄色固体として 218mg（3工程で50%）を得た。

【0229】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.45-8.80 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44-7.15 (m, 8H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)

IR (KBr): 3150, 1735, 1660, 1600, 1485, 1210, 1165 cm⁻¹

【0230】実施例37

2-アミジノ-6-〔4-（カルボキシメトキシ）ベンゾイル-N-ベンジルアミノ〕ナフタレン（化合物(78)）

実施例25と同様の方法に従い、化合物(79)のよう化水素酸塩 60mg (0.10 mmol) を加水分解し、化合物(78)を塩酸塩で淡黄色固体として40mg (82%) を得た。

【0231】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 10.47-10.15 (m, 2H), 9.48-9.02 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47-7.13 (m, 8H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H)

IR (KBr): 3250, 1680, 1610, 1515, 1505, 1420, 1400, 1230, 1180 cm⁻¹

【0232】実施例38

トランス-（4-アミノシクロヘキシルオキシ）酢酸 t-ブチル

トランス-4-アミノシクロヘキサノール 5.00g (43.4 mmol)、N,N-ジメチルウレア 3.82g (43.4 mmol)、37%ホルマリン 50ml、N-メチルモルホリン 9.54ml (86.8 mmol) およびジオキサン 10ml の混合液にトルエン 200ml を加え、共沸下に水を除去しながら約5時間加熱した。反応液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=50：1～10：1）により精製し、トランス-5-（4-ヒドロキシシクロヘキシル）-1,3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1,3,5-トリアジン

IR (KBr): 3450, 2260, 1755, 1620, 1220, 1185 cm⁻¹

【0228】2-cyano-6-(the 4-(methoxycarbonyl methoxy) benzoyl - N - benzylamino) it converted cyano group of the naphthalene 329 mg (0.73 mmol) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 3, it refined with silica gel column chromatography (methylene chloride : methanol =12:1 to 6:1), compound (79) it acquired the 218 mg (With 3 step 50 %) with iodide hydrogen acid salt as pale yellow solid.

【0229】¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS : 9.45-8.80 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.44-7.15 (m, 8H), 6.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)

IR (KBr): 3150, 1735, 1660, 1600, 1485, 1210, 1165 cm⁻¹

【0230】Working Example 37

2 - amidino - 6 - (4 - (carboxy methoxy) benzoyl - N - benzylamino) naphthalene (compound (78))

Iodide hydrogen acid salt 60 mg (0.10 mmol) of compound (79) hydrolysis was done in accordance with method which is similar to Working Example 25, compound (78) 40 mg (82%) was acquired with the hydrochloride as pale yellow solid.

【0231】¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS : 10.47-10.15 (m, 2H), 9.48-9.02 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47-7.13 (m, 8H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.39 (s, 2H)

IR (KBr): 3250, 1680, 1610, 1515, 1505, 1420, 1400, 1230, 1180 cm⁻¹

【0232】Working Example 38

Trans - (4 - amino cyclohexyloxy) acetic acid t-butyl

While trans - 4 - amino cyclohexanol 5.00g (43.4 mmol), in mixed solution of N,N-di methyl urea 3.82g (43.4 mmol), 37 % formalin 50 ml, the N - methylmorpholine 9.54 ml (86.8 mmol) and dioxane 10 ml removing water under azeotropic boiling including the toluene 200 ml, approximately 5 hours it heated. From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, it refined the residue with silica gel column chromatography (methylene chloride : methanol =50:1 to 10:1), 7.40g (75 %) it acquired with trans - 5 - (4 - hydroxy cyclohexyl) - 1,3-di methyl hexahydro -2 - oxo -

を無色固体として 7.40g (75%)

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 4.21 (s, 4H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.46 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.13-1.88 (m, 4H), 1.46-1.23 (m, 4H)

[0234] トランス-5-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1,3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1,3,5-トリアジン 1.00g (4.40mmol) およびブromo酢酸 t-ブチル 1.29g (6.60mmol) をトルエン 13ml に溶解し、これに硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム 45mg (0.13mmol) を加え、水酸化ナトリウム 13.2g (330mmol) を水 13.2ml に溶解した溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。有機層を分液し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) により精製し、トランス-5-[4-(t-ブトキシカルボニル)メチルオキシ]シクロヘキシル)-1,3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1,3,5-トリアジンを無色固体として 680mg (45%) 得た。

[0235] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 4.20 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.49-3.23 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.16 (m, 4H)

[0236] トランス-5-[4-(t-ブトキシカルボニル)メチルオキシ]シクロヘキシル)-1,3-ジメチルヘキサヒドロ-2-オキソ-1,3,5-トリアジン 300mg (0.879mmol) を t-ブタノール 5ml に溶解し、これに飽和塩化アンモニウム水溶液 5ml を加え、2時間加熱還流した。反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 にしたのちベンゼンで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1~5:1) により精製し、トランス-5-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 t-ブチルを無色固体として 130mg (57%) 得た。

[0237] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 3.98 (s, 2H), 4.24-3.42 (m, 1H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.45-1.82 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.07 (m, 4H)

[0238] 実施例 39

トランス-2-アミジノ-6-[(4-t-ブトキシカルボニルメチルオキシ)シクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン (化合物 (30))

6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 100mg (0.51mmol) およびトランス-5-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 t-ブチル 1.29g (6.60mmol) をトルエン 13ml に溶解し、これに硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム 45mg (0.13mmol) を加え、水酸化ナトリウム 13.2g (330mmol) を水 13.2ml に溶解した溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。有機層を分液し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) により精製し、トランス-5-(4-アミノシクロヘキシルオキシ)酢酸 t-ブチルを無色固体として 680mg (45%) 得た。

1,3,5-triazine as colorless solid.

[0233] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 4.21 (s, 4H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.46 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.90-2.74 (m, 1H), 2.13-1.88 (m, 4H), 1.46-1.23 (m, 4H)

[0234] It melted trans-5-(4-hydroxy cyclohexyl)-1,3-dimethyl hexahydro-2-oxo-1,3,5-triazine 1.00g (4.40 mmol) and t-butyl bromoacetate 1.29g (6.60 mmol) in the toluene 13 ml, it dripped solution which melts sodium hydroxide 13.2g (330 mmol) in water 13.2 ml including hydrogen sulfate tetra-n-butyl ammonium 45 mg (0.13 mmol), in this, 15 hours agitated with the room temperature. separating it did organic layer, washed with water, dried with the anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=20:1), 680 mg (45%) it acquired trans-5-(the 4-(the (t-butoxycarbonyl) methyl oxy) cyclohexyl) with-1,3-dimethyl hexahydro-2-oxo-1,3,5-triazine as colorless solid.

[0235] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 4.20 (s, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.49-3.23 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.16 (m, 4H)

[0236] Trans-5-(the 4-(the (t-butoxycarbonyl) methyl oxy) cyclohexyl) it melted the-1,3-dimethyl hexahydro-2-oxo-1,3,5-triazine 300 mg (0.879 mmol) in t-butanol 5 ml, 2 hours heating and refluxing it made this including the saturation ammonium chloride aqueous solution 5 ml. After with 1N sodium hydroxide water solution making pH 10, it extracted reaction mixture with the benzene, washed extracted liquid with water, and saline dried with the anhydrous sodium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=10:1 to 5:1), 130 mg (57%) it acquired with the trans-(4-amino cyclohexyloxy) acetic acid t-butyl as colorless solid.

[0237] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 3.98 (s, 2H), 4.24-3.42 (m, 1H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.45-1.82 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.07 (m, 4H)

[0238] Working Example 39

Trans-2-amidino-6-((4-t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) naphthalene (compound (30))

It melted 6-cyano-2-naphthalenecarboxylic acid 100 mg (0.51 mmol) and trans-(4-amino cyclohexyloxy) acetic acid t-butyl 1.29g (6.60mmol) in the toluene 13ml, it dripped solution which melts sodium hydroxide 13.2g (330 mmol) in water 13.2 ml including hydrogen sulfate tetra-n-butyl ammonium 45 mg (0.13 mmol), in this, 15 hours agitated with the room temperature. separating it did organic layer, washed with water, dried with the anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (methylene chloride: methanol=20:1), 680 mg (45%) it acquired trans-5-(the 4-(the (t-butoxycarbonyl) methyl oxy) cyclohexyl) with-1,3-dimethyl hexahydro-2-oxo-1,3,5-triazine as colorless solid.

シ) 酢酸 *t*-ブチル 128mg (0.55 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 5ml に溶解し、これに 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 75mg (0.55mmol) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 107mg (0.55mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水 20ml を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3:1~1:1) により精製し、トランス-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル) アミノカルボニル]-6-シアノナフタレンを無色固体として 160mg (77%) 得た。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-7.85 (m, 3H), 7.67 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.19-3.90 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.48-3.31 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.45-1.19 (m, 4H)

[0240] 次に実施例3と同様の方法に従い、トランス-2-[(4-*t*-ブトキシカルボニルメトキシシクロヘキシル) アミノカルボニル]-6-シアノナフタレン 150mg (0.37mmol) のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲル (Chromatorex, NH型、富士シリシア化学) カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1) により精製し、化合物(30)を無色固体として 70mg (45 %) 得た。

[0241] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12-7.90 (m, 4H), 6.75 (bs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.22 (m, 4H)

[0242] 実施例40

トランス-2-アミジノ-6-[(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] ナフタレン (化合物(29))

実施例17と同様の方法に従い、化合物(30) 68mg (0.16mmol) をトリフルオロ酢酸 2ml で処理し、化合物(29) のトリフルオロ酢酸塩を無色固体として70mg (91%) 得た。

[0243] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 9.47 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.60-8.39 (m, 3H), 8.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.02-3.70 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60-1.22 (m, 4H)

[0244] 実施例41

acid *t*-butyl 128 mg (0.55 mmol) in N,N-dimethylformamide 5 ml, in this 18-hour it agitated with room temperature including 1-hydroxy-1H-benzotriazole 75 mg (0.55 mmol) and 1-(3-di methylamino propyl)-3-ethyl carbodiimide 107 mg (0.55 mmol). In reaction mixture it extracted with ethyl acetate including water 20 ml. You washed extracted liquid with water and saline dried with the anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, it refined residue with silica gel column chromatography (n-hexane / ethyl acetate = 3:1 to 1:1), 160 mg (77%) it acquired trans-2-(the (4-*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) with 6-cyano naphthalene as colorless solid.

[0239] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS: 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-7.85 (m, 3H), 7.67 (dd, $J=8.4, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.19-3.90 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.48-3.31 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.45-1.19 (m, 4H)

[0240] trans-2-(the (4-*t*-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) it converted cyano group of 6-cyano naphthalene 150 mg (0.37 mmol) to amidino group in accordance with method which is next similar to the Working Example 3, it refined with silica gel (chromatorex, NH form and Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB 69-074-5500)) column chromatography (chloroform: methanol=5:1), 70 mg (45 %) it acquired with the compound (30) as colorless solid.

[0241] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS: 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12-7.90 (m, 4H), 6.75 (bs, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.33-3.10 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.22 (m, 4H)

[0242] Working Example 40

Trans-2-amidino-6-((4-carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) naphthalene (compound (29))

It treated compound (30) 68 mg (0.16 mmol) with trifluoroacetic acid 2 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, 70 mg (91%) it acquired with trifluoroacetate of the compound (29) as colorless solid.

[0243] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS: 9.47 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.60-8.39 (m, 3H), 8.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.02-3.70 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60-1.22 (m, 4H)

[0244] Working Example 41

3 - (4 - アミノシクロヘキシル) プロピオン酸 t-ブチル

(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド 27.8g (81.1mmol) にテトラヒドロフラン 280mlを加え、これに 1.6M n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液 50.0ml (80.0mmol)を-40°Cで30分間で滴下し、そのまま1時間撹拌した。次いで、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン 20.0g(81.0mmol)をテトラヒドロフラン 200mlに溶解した溶液を30分間で滴下し、そのあと室温にもどして3.5時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ有機層を取り、さらに水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液と有機層とを合わせて水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル= 4 : 1) で精製し、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルリデンメチルメチルエーテルを無色固体として 7.02g(32%) 得た。

【0245】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 7.33 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 6H), 1.34-1.05 (m, 2H)

IR (Neat): 3600-3100, 2900, 1670, 1530, 1300 cm⁻¹

【0246】4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルリデンメチルメチルエーテル 7.00g (25.5 mmol) をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、これに4N塩酸25mlを加え、室温で4時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え弱アルカリ性にしたのち酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバルデヒドを無色固体として 6.25g (94%) 得た。

【0247】¹H-NMR (CDCl₃) δ_{TMS}: 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H)

【0248】水素化ナトリウム(60%) 1.17g (28.9mmol) をテトラヒドロフラン 240mlに懸濁し、これに、ジエチルホスホノ酢酸 t-ブチル (95% 純度) 6.15g (25.8mmol) をテトラヒドロフラン 60ml に溶解した溶液を氷冷下に15分間で滴下した。このあと室温にもどし30分間撹拌した。反応液を再び氷冷し、これに4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバルデヒド 6.15g (23.4mmol) をテトラヒドロフラン 60ml に溶解した溶液を45分間で滴下し、このあと室温で1時間撹拌

3 - (4 - amino cyclohexyl) propanoic acid t-butyl

(Methoxymethyl) In this with - 40 °C it dripped n-hexane so lution 50.0 ml (80.0 mmol) of 1.6 M n - butyl lithium to triphenyl phosphonium chloride 27.8g (81.1 mmol) with 30 min including tetrahydrofuran 280 ml, 1 hour agitated that way Next, it dripped solution which melts 4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexanone 20.0g(81.0 mmol) in tetrahydrofuran 200 ml with the 30 min, after that reset to room temperature and 3.5 hours agitated. You poured reaction mixture to saturated ammonium chloride aqueous solution and took organic layer, furthermore extracted water layer with ethyl acetate, extracted liquid and organic layer together washed with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, refined residue with silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 4 : 1), 7.02g(32%) it acquired with 4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexylidene methyl methyl ether as colorless solid.

[0245] ¹H-nmr (CDCl₃) TMS : 7.33 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (bs, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 6H), 1.34-1.05 (m, 2H)

IR (Neat): 3600- 3100, 2900, 1670, 1530, 1300 cm⁻¹

[0246] It melted 4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexylidene methyl methyl ether 7.00g (25.5 mmol) in tetrahydrofuran 50 ml, in this 4 hours it agitated with the room temperature including 4N hydrochloric acid 25 ml. In reaction mixture after making weakly alkaline, including sodium bicarbonate-saturated water it extracted with ethyl acetate, washed extracted liquid with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, the 6.25g (94%) it acquired with 4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl carbaldehyde as colorless solid.

[0247] ¹H-nmr (CDCl₃) TMS : 9.65, 9.61 (each s, 1H), 7.34 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.30-1.10 (m, 9H)

[0248] Sodium hydride (60%) 1.17g (28.9 mmol) suspension was done in tetrahydrofuran 240 ml, in this, solution which melts diethyl phosphono acetic acid t-butyl (95% purity) 6.15g (25.8 mmol) in tetrahydrofuran 60 ml was dripped to under ice cooling with the 15 min. You reset to room temperature after this and 30 min agitated. ice cooling it did reaction mixture again, it dripped solution which melts the 4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl carbaldehyde 6.15g (23.4 mmol) in tetrahydrofuran 60 ml in this with 45 min, 1

した。反応液から低沸点物を減圧で除去し、残渣に酢酸エチルと食塩水を加え有機層を取り、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、 β -[4-（ベンジロキシカルボニルアミノ）シクロヘキシル]アクリル酸 *t*-ブチルを無色固体として 7.02g（32%）得た。

【0249】¹H-NMR (CDCl₃) δ _{TMS} : 7.34 (m, 5H), 6.83 (dd, J=15.8, 6.8Hz, 0.5H), 6.75 (dd, J=15.8, 6.8Hz, 0.5H), 5.72 (dd, J=15.8, 1.3Hz, 0.5H), 5.68 (dd, J=15.8, 1.3Hz, 0.5H), 5.08 (s, 2H), 4.85, 4.75 (each bs, 1H), 3.81, 3.45 (each bs, 1H), 1.48 (s, 9H), 2.30-1.10 (m, 8H)

IR (KBr) : 3700-3100, 2900, 1710, 1700, 1650, 1510 cm⁻¹

【0250】 β -[4-（ベンジロキシカルボニルアミノ）シクロヘキシル]アクリル酸 *t*-ブチル 7.00g（19.5mmol）をメタノール 200ml に溶解し、これに10% パラジウム炭素 700mgを加え、水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液から低沸点物を減圧下に留去し、残渣を *n*-ヘキサンと酢酸エチルとの混合溶媒で洗浄し、3-（4-アミノシクロヘキシル）プロピオン酸 *t*-ブチルを無色固体として 3.78g（85%）得た。

【0251】融点 : 39-40 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ _{TMS} : 8.00 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J=9.9Hz, 2H), 1.73 (d, J=9.9Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.60-0.80 (m, 8H)

IR (KBr) : 2900, 1720, 1360, 1160 cm⁻¹

【0252】実施例 42

2-アミジノ-6-[[4-（2-エトキカルボニルエチル）シクロヘキシル]アミノカルボニル]ナフタレン（化合物(15)）

実施例 10 と同様の方法に従い、6-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸 207mg（1.05mmol）と 3-（4-アミノシクロヘキシル）プロピオン酸 *t*-ブチル 250mg（1.10mmol）とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1）により精製し、2-[[4-（2-*t*-ブトキシカルボニルエチル）シクロヘキシル]アミノカルボニル]-6-シアノナフタレンを無色固体として 337mg（79%）得た。

【0253】¹H-NMR (CDCl₃) δ _{TMS} : 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.04-7.89 (m, 3H),

hour agitated with room temperature after this. From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, washed residue including ethyl acetate and saline with water, and saline dried with anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, refined residue with silica gel column chromatography (*n*-hexane : ethyl acetate = 4 : 1), 7.02g (32%) it acquired - (the 4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl) with *t*-butyl acrylate as colorless solid.

[0249] ¹H-nmr (CDCl₃) TMS : 7.34 (m, 5H), 6.83 (dd, J=15.8, 6.8 Hz, 0.5H), 6.75 (dd, J=15.8, 6.8 Hz, 0.5H), 5.72 (dd, J=15.8, 1.3 Hz, 0.5H), 5.68 (dd, J=15.8, 1.3 Hz, 0.5H), 5.08 (s, 2H), 4.85, 4.75 (each bs, 1H), 3.81, 3.45 (each bs, 1H), 1.48 (s, 9H), 2.30-1.10 (m, 8H)

IR (KBr): 3700- 3100, 2900, 1710, 1700, 1650, 1510 cm⁻¹

[0250] - (the 4 - (benzyloxycarbonyl amino) cyclohexyl) *i* *t* melted *t*-butyl acrylate 7.00g (19.5 mmol) in methanol 200 ml, in this under the hydrogen atmosphere, 24 hours it agitated with room temperature including 10% palladium-carbon 700 mg. It filtered reaction mixture, from filtrate removed low boiling substance under the vacuum, washed residue with mixed solvent of *n*-hexane and ethyl acetate, the 3.78g (85%) it acquired with 3 - (4 - amino cyclohexyl) propanoic acid *t*-butyl as colorless solid.

[0251] Melting point : 39-40 °C

¹H-nmr (CDCl₃) TMS : 8.00 (bs, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J=9.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J=9.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.60-0.80 (m, 8H)

IR (KBr): 2900, 1720, 1360, 1160 cm⁻¹

[0252] Working Example 42

2 - amidino - 6 - ((4 - (エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル)アミノカルボニル)ナフタレン（化合物(15)）

It condensed with 6 - cyano - 2 - naphthalenecarboxylic acid 207 mg (1.05 mmol) and 3 - (4 - amino cyclohexyl) propanoic acid *t*-butyl 250 mg (1.10 mmol) in accordance with the method which is similar to Working Example 10, it refined with silica gel column chromatography (*n*-hexane : ethyl acetate = 3:1 to 1:1), the 337 mg (79 %) it acquired 2 - ((the 4 - (2 - *t*-butoxycarbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) with - 6 - cyano naphthalene as colorless solid.

[0253] ¹H-nmr (CDCl₃) TMS : 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.04- 7.89 (m, 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 6.33, 6.11

7.70-7.64 (m, 1H), 6.33, 6.11 (each d, J=7.9 Hz, 1H), 4.35-4.22, 4.07-3.92 (each m, 1H), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.92-1.09 (m, 9H)

[0254] 2 - ((the 4 - (2 - t-butoxycarbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) - 6 - cyano naphthalene 318 mg (0.782 mmol) was melted in ethanol 15 ml, this solution ice cooling was done, 20 min after blowing hydrogen chloride gas, the 3 hours was agitated that way. From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, 30 min it agitated to residue including chloroform 20 ml and sodium bicarbonate-saturated water 20 ml. separating it did organic layer, extracted water layer with chloroform, the extracted liquid and organic layer together washed with water, and salinedried with anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, the 4 hours heating and refluxing it made residue including ammonium chloride 80 mg (1.50 mmol), saturation ammonia ethanol solution 10 ml and ethanol 10 ml. From reaction mixture low boiling substance was removed under vacuum, residue was refined with silica gel column chromatography (chloroform methanol = 95:5 to 85:15), compound (15) 330 mg (With 2 step 98%) was acquired with the hydrochloride as colorless solid.

[0255] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.47 (bs, 4H), 8.56 (s, 2H), 8.54, 8.43 (each d, J=7.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.89-3.74, 3.49-3.39 (each m, 1H), 2.32 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.92-0.98 (m, 1H)

[0256] 実施例 43

2 - アミジノ - 6 - [[4 - (2 - カルボキシエチル) シクロヘキシル] アミノカルボニル] ナフタレン (化合物 (14))

実施例 25 と同様の方法に従い、化合物 (15) の塩酸塩 316 mg (0.731 mmol) を加水分解し、化合物 (14) を塩酸塩で無色固体として 118 mg (40%) 得た。

[0257] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 9.51 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.55-8.50 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.52-1.00 (m, 7H)

[0258] 実施例 44

6 - シアノ - 2 - キノリンカルボン酸

(each d, J=7.9 Hz, 1H), 4.35-4.22, 4.07-3.92 (each m, 1H), 2.29-2.04 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.92-1.09 (m, 9H)

[0254] 2 - ((the 4 - (2 - t-butoxycarbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) - 6 - cyano naphthalene 318 mg (0.782 mmol) was melted in ethanol 15 ml, this solution ice cooling was done, 20 min after blowing hydrogen chloride gas, the 3 hours was agitated that way. From reaction mixture it removed low boiling substance under vacuum, 30 min it agitated to residue including chloroform 20 ml and sodium bicarbonate-saturated water 20 ml. separating it did organic layer, extracted water layer with chloroform, the extracted liquid and organic layer together washed with water, and salinedried with anhydrous magnesium sulfate. After filtering, from filtrate it removed low boiling substance under vacuum, the 4 hours heating and refluxing it made residue including ammonium chloride 80 mg (1.50 mmol), saturation ammonia ethanol solution 10 ml and ethanol 10 ml. From reaction mixture low boiling substance was removed under vacuum, residue was refined with silica gel column chromatography (chloroform methanol = 95:5 to 85:15), compound (15) 330 mg (With 2 step 98%) was acquired with the hydrochloride as colorless solid.

[0255] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 9.47 (bs, 4H), 8.56 (s, 2H), 8.54, 8.43 (each d, J=7.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.89-3.74, 3.49-3.39 (each m, 1H), 2.32 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.92-0.98 (m, 1H)

[0256] Working Example 43

2 - amidino - 6 - ((4 - (2 - carboxy ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) naphthalene (compound (14))

Hydrolysis it did hydrochloride 316 mg (0.731 mmol) of compound (15) in accordance with method which is similar to Working Example 25, 118 mg (40%) it acquired compound (14) with the hydrochloride as colorless solid.

[0257] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 9.51 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.55-8.50 (m, 3H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.94-1.76 (m, 4H), 1.52-1.00 (m, 7H)

[0258] Working Example 44

6 - cyano - 2 - quinoline carboxylic acid

6-アミノ-2-メチルキノリン 6.26g (39.6 mmol) をテトラヒドロフラン 50ml および水 100ml の混合溶媒に溶解し、この溶液に濃塩酸 9.9 ml (118.7 mmol) および亜硝酸ナトリウム 3.28g (47.5 mmol) を水 20ml に溶解した溶液を氷冷下に加え、20分間撹拌した。この反応液に炭酸ナトリウム 4.2g (39.6 mmol) を加え、pH を約 4 としたのち、これを、シアン化カリウム 10.3g (158.3 mmol) およびシアン化第一銅 7.09g (79.1 mmol) を水 50ml に溶解した溶液に氷冷下に加え、30分間撹拌した。反応液に重曹水を加えて中和したのち、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、6-シアノ-2-メチルキノリンを黄色固体として 1.95g (29%) 得た。

【0259】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

【0260】 6-シアノ-2-メチルキノリン 800mg (4.76 mmol) をピリジン 15ml に溶解し、この溶液に二酸化セレン 1.06g (9.51 mmol) を加え、110 °C で 1 時間撹拌した。反応液を室温にもどし、セレンの残渣を濾過で除去し、濾液に濃硫酸を加え酸性 (pH 3 ~ 4) とし、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、6-シアノ-2-キノリンカルボン酸を淡褐色固体として 782 mg (83%) 得た。

【0261】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 8.77 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1H)

【0262】 実施例 45

トランス-6-アミジノ-2-[(4-tert-butoxycarbonyl methoxycyclohexyl) amino carbonyl] quinoline (化合物 (64))

実施例 10 と同様の方法に従った。すなわち、6-シアノ-2-キノリンカルボン酸 231mg (1.17 mmol) とトランス-(4-アミノシクロヘキシルオキシ) 酢酸 tert-butyl 1.06g (9.51 mmol) とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、トランス-2-[(4-tert-butoxycarbonyl methoxycyclohexyl) amino carbonyl] -6-シアノキノリンを淡黄色固体として 406 mg (85%) 得た。

It melted 6 - amino - 2 - methyl quinoline 6.26g (39.6 mmol) in mixed solvent of tetrahydrofuran 50 ml and water 100 ml, 20 min it agitated solution which melts concentrated hydrochloric acid 9.9 ml (118.7 mmol) and the sodium nitrite 3.28g (47.5 mmol) in water 20 ml in this solution in addition to under ice cooling. In this reaction mixture after designating pH as approximately 4 including sodium carbonate 4.2g (39.6 mmol), this, 30 min it agitated in solution which melts potassium cyanide 10.3g (158.3 mmol) and cuprous cyanide 7.09g (79.1 mmol) in water 50 ml in addition to the under ice cooling. In reaction mixture after neutralizing including sodium bicarbonate water, it extracted with the ethyl acetate, after drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, it removed low boiling substance under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 5:1 to 2:1), the 1.95g (29%) it acquired with 6 - cyano - 2 - methyl quinoline as yellow solid.

[0259] $^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) TMS : 8.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)

[0260] It melted 6 - cyano - 2 - methyl quinoline 800 mg (4.76 mmol) in pyridine 15 ml, in this solution 1 hour it agitated with 110 °C including selenium dioxide 1.06g (9.51 mmol). You reset reaction mixture to room temperature, removed residue of selenium with filtration, you made acidity (pH 3 to 4) in filtrate including concentrated sulfuric acid, you filtered solid which was precipitated, washed with diethyl ether, the 782 mg (83%) you acquired with 6 - cyano - 2 - quinoline carboxylic acid as light brown solid.

[0261] $^1\text{H-nmr}$ (DMSO- d_6) TMS : 8.77 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1H)

[0262] Working Example 45

Trans - 6 - amidino - 2 - ((4 - t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline (compound (64))

You followed method which is similar to Working Example 10. It condensed with namely, 6 - cyano - 2 - quinoline carboxylic acid 231 mg (1.17 mmol) and trans - (4 - amino cyclohexyloxy) acetic acid t-butyl 1.06g (9.51 mmol), it refined with silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 5:1 to 2:1), 406 mg (85 %) it acquired trans - 2 - (the (4 - t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) with - 6 - cyano quinoline as pale yellow solid.

[0263] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 8.45 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.15-3.90 (m, 3H), 3.52-3.30 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 4H), 1.85-1.12 (m, 13H)

[0264] 次にトランス-2-[(4-tert-butoxycarbonyl methoxycyclohexyl) amino carbonyl] it converted cyano group of -6-cyano quinoline 377mg (0.92mmol) のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲル (Chromatorex、NH型、富士シリシア化学) カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) により精製し、化合物(64)を淡黄色固体として 89mg (23%) 得た。

[0265] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.33 (s, 1H), 8.28-7.90 (m, 5H), 4.30-3.85 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 4H), 1.73-1.30 (m, 13H)

[0266] 実施例 46

トランス-6-アミジノ-2-[(4-カルボキシメトキシシクロヘキシル) アミノカルボニル] キノリン (化合物(63))

実施例 17 と同様の方法に従い、化合物(64) 83mg (0.92 mmol) をトリフルオロ酢酸 3ml で処理し、化合物(63) をトリフルオロ酢酸塩で無色固体として 93mg (80%) 得た。

[0267] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 12.51 (bs, 1H), 9.54 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.73 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H)

[0268] 実施例 47

7-シアノ-2-キノリンカルボン酸

7-アミノ-2-キノリンカルボン酸メチル塩酸塩 940mg (3.94mmol) をテトラヒドロフラン 50ml および水 20ml の混合溶媒に溶解し、この溶液に濃塩酸 0.98ml (11.8mmol) および亜硝酸ナトリウム 326mg (4.73mmol) を水 10ml に溶解した溶液を氷冷下に加え、30分間攪拌した。この反応液をシアン化カリウム 1.03g (15.8mmol) およびシアン化第一銅 705mg (7.88mmol) を水 20ml に溶解した溶液に氷冷下に加え、30分間攪拌した。反応液に重曹水を加えて中和したのち、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、低沸点物を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) により精製し、化合物(64)を淡黄色固体として 89mg (23%) 得た。

[0263] $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) TMS : 8.45 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.15-3.90 (m, 3H), 3.52-3.30 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 4H), 1.85-1.12 (m, 13H)

[0264] Trans - 2 - (the (4 - t-butoxycarbonyl methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) it converted cyano group of -6-cyano quinoline 377 mg (0.92 mmol) to amidino group next, it refined with silica gel (chromatorex, NH form and Fuji Silysia Chemical Ltd. (DB 69-074-5500)) column chromatography (chloroform : methanol =10:1), 89 mg (23%) it acquired with compound (64) as pale yellow solid.

[0265] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 8.33 (s, 1H), 8.28-7.90 (m, 5H), 4.30-3.85 (m, 3H), 3.45-3.32 (m, 1H), 2.31-2.02 (m, 4H), 1.73-1.30 (m, 13H)

[0266] Working Example 46

Trans - 6 - amidino - 2 - ((4 - carboxy methoxy cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline (compound (63))

It treated compound (64) 83 mg (0.92 mmol) with trifluoroacetic acid 3 ml in accordance with method which is similar to Working Example 17, 93 mg (80%) it acquired compound (63) with the trifluoroacetate as colorless solid.

[0267] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 12.51 (bs, 1H), 9.54 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.73 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H)

[0268] Working Example 47

7 - cyano - 2 - quinoline carboxylic acid

It melted 7 - amino - 2 - quinoline carboxylic acid methyl - hydrochloride 940 mg (3.94 mmol) in mixed solvent of tetrahydrofuran 50 ml and the water 20 ml, 30 min it agitated solution which melts concentrated hydrochloric acid 0.98 ml (11.8 mmol) and sodium nitrite 326 mg (4.73 mmol) in water 10 ml in this solution in addition to the under ice cooling. This reaction mixture 30 min it agitated in solution which melts potassium cyanide 1.03g (15.8 mmol) and cuprous cyanide 705 mg (7.88 mmol) in water 20 ml in addition to under ice cooling. In reaction mixture after neutralizing including sodium bicarbonate water, it extracted with the ethyl acetate, after drying extracted liquid with anhydrous magnesium sulfate, it

4 : 1) により精製し、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸メチルを淡褐色固体として 420mg (50%) 得た。

[0269] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.68 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

[0270] 7-シアノ-2-キノリンカルボン酸メチル 340mg (1.60mmol) をテトラヒドロフラン 10ml および水 10ml の混合溶媒に溶解し、この溶液に水酸化リチウム水和物を加え、室温で1時間攪拌した。このあと1N塩酸で酸性 (pH 2~3) とし、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸を淡褐色固体として 420mg (66%) 得た。

[0271] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (t, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)

[0272] 実施例 48

トランス-7-アミジノ-2-[[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]キノリン (化合物(56))

実施例 10 と同様の方法に従い、7-シアノ-2-キノリンカルボン酸 100mg (0.50mmol) とトランス-3-(4-アミノシクロヘキシル)プロピオン酸エチル 111mg (0.56mmol) とを縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 2 : 1) により精製し、トランス-2-[[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]-7-シアノキノリンを黄色油状として 153mg (80%) 得た。

[0273] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{TMS} : 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.14 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 4.09-3.85 (m, 1H), 2.35 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 3H), 1.51-1.05 (m, 6H)

[0274] 次に実施例 42 と同様の方法に従い、トランス-2-[[4-(2-エトキシカルボニルエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]-7-シアノキノリン 100mg (0.26mmol) のシアノ基をアミジノ基に変換し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、化合物(56)を塩酸塩で淡黄色固体として 56mg (49 %) を得た

removed low boiling substance under vacuum. it refined residue which is acquired with silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 5:1 to 4 : 1), the 420 mg (50 %) it acquired with 7 - cyano - 2 - quinoline carboxylic acid methyl as light brown solid.

[0269] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 8.68 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H)

[0270] It melted 7 - cyano - 2 - quinoline carboxylic acid methyl 340 mg (1.60 mmol) in mixed solvent of tetrahydrofuran 10 ml and water 10 ml, in this solution 1 hour it agitated with room temperature including the lithium hydroxide monohydrate. It made acidity (pH 2 to 3) with 1N hydrochloric acid after this, it filtered solid which was precipitated, washed with diethyl ether 420 mg (66 %) it acquired with 7 - cyano - 2 - quinoline carboxylic acid as light brown solid.

[0271] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.28 (t, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H)

[0272] Working Example 48

Trans - 7 - amidino - 2 - ((4 - (2 - ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline (compound (56))

It condensed with 7 - cyano - 2 - quinoline carboxylic acid 100 mg (0.50 mmol) and trans - 3 - (4 - amino cyclohexyl) ethyl propionate 111 mg (0.56 mmol) in accordance with method which is similar to Working Example 10, it refined with silica gel column chromatography (n-hexane : ethyl acetate = 3:1 to 2:1), 153 mg (80 %) it acquired trans - 2 - ((the 4 - (2 - ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl) the amino carbonyl) with - 7 - cyano quinoline as yellow oily.

[0273] $^1\text{H-nmr}$ ($\text{DMSO}-d_6$) TMS : 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.14 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 4.09-3.85 (m, 1H), 2.35 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 3H), 1.51-1.05 (m, 6H)

[0274] trans - 2 - ((the 4 - (2 - ethoxy carbonyl ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) it converted cyano group of the - 7 - cyano quinoline 100 mg (0.26 mmol) to amidino group in accordance with method which is next similar to Working Example 42, it refined with silica gel column chromatography (chloroform : methanol = 100: 1 to 5 : 1), compound (56) it acquired the 56 mg (49 %) with acetate as pale yellow solid.

【0275】実施例49

トランス-7-アミノ-2-[[4-(2-カルボキシエチル)シクロヘキシル]アミノカルボニル]キノリン (化合物(55))

実施例25と同様の方法に従い、化合物(56)の塩酸塩50 mg (0.12 mmol) を加水分解し、化合物(55) を塩酸塩で無色固体として 24 mg (47%) 得た。

【0276】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 12.04 (bs, 1H), 9.72 (bs, 2H), 9.50 (bs, 2H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.98-3.68 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.02-0.89 (m, 11H)

【0277】

製剤例1:錠剤

(1) 本発明化合物 (I)
10 mg

(2) 直打用微粒 No. 209 (富士化学社製)
46.6 mg

メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
20%

トウモロコシデンプン
30%

乳糖
50%

(3) 結晶セルロース
24.0 mg

(4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム
4.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム
0.4 mg

(1)、(3) および (4) はいずれも予め100メッシュの篩に通す。この(1)、(3)、(4)と(2)をそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げた後、上記の重量割合で混合機を用いて混合した。全質均等にした混合末に(5)を添加して短時間(30秒)混合し、混合末を打錠(杵: 6.3 mm φ, 6.0 mm R)して、1錠85 mgの錠剤とした。この錠剤は、必要に応じて通

[0275] Working Example 49

Trans-7-amidino-2-((4-(2-carboxy ethyl) cyclohexyl) amino carbonyl) quinoline (compound (55))

Hydrolysis it did hydrochloride 50 mg (0.12 mmol) of compound (56) in accordance with method which is similar to Working Example 25, 24 mg (47%) it acquired compound (55) with the hydrochloride as colorless solid.

[0276] ¹H-nmr (DMSO-d₆) TMS: 12.04 (bs, 1H), 9.72 (bs, 2H), 9.50 (bs, 2H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.98-3.68 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.02-0.89 (m, 11H)

[0277]

Formulation Example 1: Tablets

(1) The compound of this invention (I) 10 mg

(2) Pill-making powder No.209(Fuji Chemical Co. Ltd. (DB 69 100-6621) supplied) 46.6 mg

Magnesium metasilicate aluminate 20%

Cornstarch 30%

Lactose 50%

(3) Crystalline cellulose 24.0 mg

(4) Carboxymethylcellulose * calcium 4.0 mg

(5) Magnesium stearate 0.4 mg

(1) (3) and (4) passes in each case to sieve of 100 mesh before hand. Drying this (1), (3), (4) with (2) respectively, after lowering to the fixed moisture content, it mixed with above-mentioned weight proportion making use of the mixer. Adding (5) to mixed powder which all is made, quality equal short time (30 second) it mixed, pill-making (pestle: 6.3 mm diameter and 6.0 mm R), it designated mixed powder as tablets of the 1

常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤（たとえば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセレート）や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

製剤例 2 : カプセル剤

(1) 本発明化合物 (I)
50 g

(2) 乳糖
935 g

(3) ステアリン酸マグネシウム
15 g

上記成分をそれぞれ秤量した後均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに200mgずつ充填した。

製造例 3 : 注射剤

(1) 本発明化合物 (I) の塩酸塩
5 mg

(2) ショ糖
100 mg

(3) 生理食塩水
10 ml

上記の混合液をメンブランフィルターで濾過後、再び除菌濾過を行い、その濾過液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填した後、密封して静脈内注射剤とした。

[0278]

【発明の効果】本発明の化合物 (I) およびその薬理的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し優れたGPIIb/IIIa拮抗作用を有し、経口投与が可能で、血中寿命が長く、かつ毒性が低く、副作用も少ない。したがって、血栓性疾患等の予防・治療に非常に有用である。

pill 85 mg. As for tablets, coating it is possible to do with stomach-soluble film coating agent (for example polyvinyl acetal diethyl amino acetate) and the food characteristic colorant which according to need usually, are used.

Formulation Example 2: Capsules

(1) The compound of this invention (I) 50g

(2) Lactose 935g

(3) Magnesium stearate 15g

After measured weight doing above-mentioned component respectively, it mixed to uniform, mixed powder each 200 mg was filled in hard gelatin capsule.

Production Example 3: Injectable

(1) Hydrochloride 5 mg of the compound of this invention (I)

(2) Sucrose 100 mg

(3) Physiological saline 10 ml

After filtering, to do sterile filtration again with membrane filter in sterile the aliquot to do filtrate in vial, after being filled, sealing up the nitrogen gas, it designated above-mentioned mixed solution as intravenous injectable.

[0278]

[Effects of the Invention] Compound (I) of this invention and salt which can be allowed in its pharmacological have GPIIb/IIIa antagonist action which is superior vis-a-vis mammal which include the human, oral dosage is possible, blood lifetime is long, at same time the toxicity is low, also side effect is little. Therefore, it is very useful in thrombotic disease or other prevention and treatment.